

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Conectividad funcional y procesos inhibitorios en las recaídas
en el consumo de alcohol**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ana María Sion

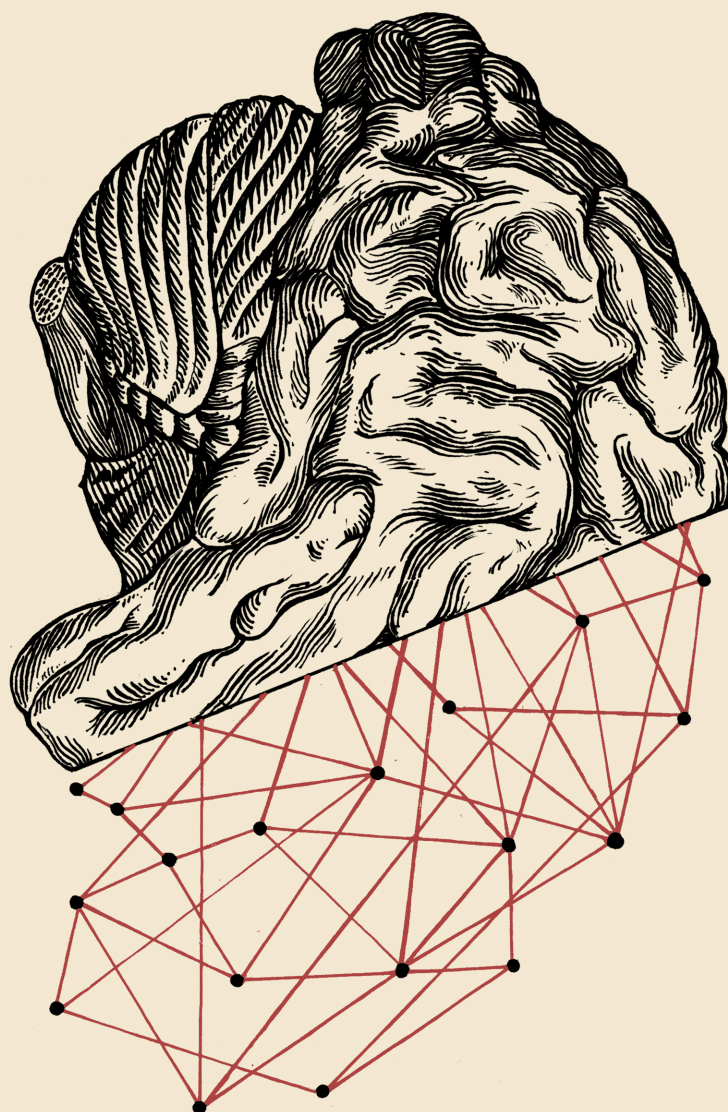
Directoras

Raquel Gómez de Heras

Rosa Jurado Barba

Madrid

Ed. electrónica 2019



CONECTIVIDAD FUNCIONAL Y PROCESOS INHIBITORIOS EN LAS RECAÍDAS EN EL CONSUMO DE ALCOHOL

Ana María Sion

Tutora de tesis: Raquel Gómez de Heras

Directoras de tesis: Raquel Gómez de Heras y Rosa Jurado Barba



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
MADRID, 2018



Conectividad funcional y procesos inhibitorios en las recaídas en el consumo de alcohol

Ana María Sion

Tutor(a) de tesis: Raquel Gómez de Heras

Director (as) de tesis: Raquel Gómez de Heras y Rosa Jurado Barba

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Dra. Rosa Jurado, por ser mi mentora, por su gran apoyo y cariño a lo largo de mi formación investigadora, así como en la realización de este trabajo. Sin ti no hubiese sido posible. Gracias por ampararme y sostenerme en este viaje.

En segundo lugar, dar las gracias a la Dra. Raquel Gómez, quien desde sus clases de Psicofarmacología y Drogas de abuso me sirvió de fuente de inspiración para escoger este camino profesional. Gracias también por tutorizar mi trabajo, y por tu disposición abierta a cualquiera de mis inquietudes.

También merece una mención importante el Dr. Gabriel Rubio por ser fuente constante de motivación, por inspirarme e incentivarme a ser un profesional más completo.

Gracias también a mi equipo del laboratorio de Psicofisiología del Hospital 12 de Octubre, Isabel, Andrés, Mariajo, Rubén y Carmen, quienes estuvieron día a día a mi lado. Han sido un apoyo tanto profesional como personal a lo largo de esta trayectoria.

Gracias a Fernando Maestu, por brindarme la oportunidad de formarme en mi estancia investigadora en el Laboratorio de Neurociencia Computacional del CTB. Gracias a su equipo entero, con especial mención a Ricardo Bruña, por toda su paciencia, su extenso trabajo y amabilidad. Gracias por tu disposición a la transmisión incansable de conocimiento y por tu contagioso entusiasmo por la labor investigadora. A Inma, por su ayuda profesional, y por ser una gran amiga y por sus ánimos constantes.

A mis padres, por hacer de mí quien soy y por creer siempre en mí. A mi hermana y a su preciosa familia, por darme tanto amor y alegría.

A Víctor y a su maravillosa familia, por acompañarme y formar parte de mi vida.

Y no me puedo olvidar de mis amigos inseparables Vicky, Raquel y Diana, Olaya, Leila, Sara Lydia y Guille por todo su cariño y momentos compartidos y por aguantarme durante estos años.

“No queremos conquistar el cosmos, sólo queremos extender la Tierra hasta los lindes del cosmos (...). No tenemos necesidad de otros mundos. Lo que necesitamos son espejos (...). Donde no hay hombres, no hay motivos humanos. Si deseamos continuar investigando, hemos de destruir nuestros propios pensamientos. “

Lem, Stanisław (1985). Solaris. Ediciones Minotauro S.A

Índice de abreviaturas

- AAL:** *Automated Anatomical Labeling* (Atlas automático anatómico)
- ACTH:** *Adrenocorticotrophic hormone* (Hormona adrenocorticotrópica)
- ANOVA:** *Analysis of Variance* (Análisis de la varianza)
- ATV:** Área Tegmental Ventral
- BADS:** *Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome* (Evaluación conductual del síndrome disejecutivo)
- BCT:** *Brain Connectivity Toolbox* (paquete de análisis de conectividad)
- BIS-11:** *Barratt Impulsiveness Scale* (Escala de Impulsividad de Barrat)
- BOLD:** *Blood-oxygen-level dependent imaging* (Imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre)
- BW:** *receiver Bandwidth* (Banda de recepción)
- CBPT:** *Cluster-based Permutation Test* (Test no paramétrico de permutaciones basado en clústeres)
- CCA:** Corteza Cingulada Anterior
- CDB:** Cuestionario de Deseo de Beber
- CHRM2:** *Cholinergic Receptor Muscarinic 2* (Receptor colinérgico muscarínico 2)
- CIE-10:** Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición
- ciPLV:** *corrected imaginary Phase Locking Value* (Índice de sincronización en fase imaginario corregido)
- CIWA-R:** *Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised* (Escala de evaluación clínica de la abstinencia alcohólica)
- COF:** Corteza Orbito-Frontal
- COGA:** *Collaborative Studies on Genetics of Alcoholism* (Estudios colaborativos en genética del alcoholismo)
- CPFDL:** Corteza Prefrontal Dorsolateral
- CPT:** *Continuous Performance Task* (Tarea de Ejecución Continua)
- CRF:** *Corticotropin-releasing factor* (Factor liberador de corticotropina)
- CTB:** Centro de Tecnología Biomédica
- CTR:** Siglas para designar a los sujetos control
- D1:** Receptores dopaminérgicos D1
- dB:** Decibelios
- DGPNSD:** Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas
- DM:** Demora media de la señal auditiva de Stop
- Alc:** Abreviatura para las palabras relacionadas con el alcohol
- N:** Abreviatura para las palabras neutras
- Pse:** Abreviatura para pseudopalabras
- DMN:** Default Mode Network (Red por defecto)
- DRE:** Desincronización relacionada a eventos

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)

DT: Desviación típica

DTI: *Diffusion Tensor Imaging* (Imagen de Tensor de Difusión)

ECG: Electrocardiograma

EDADES: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España

EEG: Electroencefalograma

EIDA: Escala de intensidad de la dependencia alcohólica

EOG: Electrooculograma

ESTUDES: Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España

FA: Fibrilación Auricular (resonancia magnética)

FSPGR: *Fast Spoiled Gradient Echo* (Secuencia de eco de gradiente rápida en resonancia magnética)

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

GABRA2: subunidad alfa del receptor GABA-A

Go RT: *Go Reaction Time* (Tiempo de reacción Go)

HAM-A: Escala de ansiedad de Hamilton

HAM-D: Escala de depresión de Hamilton

HPA: *Hypothalamic–Pituitary–Adrenal axis* (Eje hipotalámico-pituitario-adrenal)

HPI: *Head Position Indicator coils* (Bobinas indicadores de la posición de la cabeza)

Hz: Hercios

I-RISA: *Impaired Response Inhibition And Salience Attribution* (Daño en la atribución de relevancia y la inhibición de respuesta)

LCMV: *Linearly Constrained Minimum Variance* (Varianza mínima linealmente restringida)

Ln: Logaritmo natural

M2: Receptores muscarínicos M2

MEG: Magnetoencefalograma

MF: Frecuencia Mediana

MMN: *Mismatch Negativity* (Potencial de Disparidad)

MNI: *Montreal Neurological Institute atlas* (Atlas del cerebro del Instituto Neurológico de Montreal)

MSST: Modified Stop Signal Task (Tarea de la señal de Stop modificada)

Nacc: Núcleo Accumbens

NDMA: receptores de de N-metil-D-aspartato glutamatérgicos

NEX: Número de excitaciones (resonancia magnética)

OCDS: *Obsessive Compulsive Drinking Scale* (Cuestionario de los componentes obsesivo-compulsivo del deseo)

OEDT: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías

PC: siglas para denominar a los pacientes

PD: Puntuación directa

Pe: Puntuación escalar

PER: Potencial evento-relacionado

CPF: Corteza prefrontal

PLV: *Phase locking value* (Índice de sincronización en fase)

PT: Puntuación típica

Pwr: *Statistical power* (Potencia estadística)

RMF: Resonancia Magnética Funcional

SADQ: *Severity of Alcohol Dependence Questionnaire* (Cuestionario de Severidad de la dependencia del alcohol)

SPM 12: *Statistical Parametric Mapping software* (Programa de mapeo basado en estadística paramétrica)

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Devices* (Dispositivos superconductores de interferencia cuántica)

SRE: Sincronización relacionada a eventos

SSRT: *Stop Signal Reaction Time* (Tiempo de reacción a la señal de stop)

STROOP C: Condición de color del Test de Stroop

STROOP P: Condición de palabra del Test de Stroop

STROOP PC: Condición de palabra-color del Test de Stroop

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TE: Tiempo de Eco (Resonancia magnética)

UBE: Unidades de Bebida Estándar

UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crime* (Oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito)

WCST: *Wisconsin Card Sorting Test* (Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin)

WHO: *World Health Organization* (Organización Mundial de la Salud)

WMS: *Wechsler Memory Scale* (Escala de Memoria de Wechsler)

ÍNDICE

1.	Resumen	14
2.	Abstract.....	17
1.	MARCO TEÓRICO	20
1.1	Introducción	20
1.2	Caracterización de la dependencia por el alcohol	22
1.3	Modelos teóricos de la adicción.....	28
1.3.1	Modelos clásicos	28
1.3.2	Modelos neurocognitivos basado en la toma de decisiones. Modelo del marcador somático aplicado a las adicciones	39
1.4	Objetivos terapéuticos: craving, control emocional	41
1.5	Objetivos terapéuticos: control de la conducta	42
1.6	Fracaso terapéutico y principales elementos implicados en la recuperación	43
1.7	Deterioro cognitivo en adicciones.....	43
1.7.1	Habilidades visuoespaciales	44
1.7.2	Memoria	45
1.7.3	Funciones ejecutivas	46
1.7.4	Recuperación de funciones cognitivas	54
1.8	Alteraciones neuroanatómicas y funcionales del cerebro en la dependencia por el alcohol	55
1.8.1	Daños estructurales asociados al consumo de alcohol	55
1.8.2	Daños funcionales asociados al alcohol	55
1.8.3	Conectividad funcional en la dependencia por el alcohol	64
1.9	Técnicas de evaluación	71
1.9.1	Aporte de cada tipo de evaluación: clínica, neuropsicológica, psicofisiológica.....	71
1.9.2	Técnicas electrofisiológicas: EEG y MEG.....	73
1.9.3	Potenciales relacionados a eventos (PERs)	76
1.9.4	Estudio de la actividad oscilatoria: bandas de frecuencia	78
1.9.5	Conectividad funcional del cerebro.....	78
1.9.6	Características de las redes cerebrales (teoría de grafos)	81
2.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	84
2.1	Objetivos	84
2.2	Hipótesis	84
3.	METODOLOGÍA.....	86
3.1	Diseño	86
3.1.1	Fase II: Implementación del paradigma MSST en la dependencia por el alcohol.....	86
3.1.1	Fase II: Caracterización neuropsicológica y psicofisiológica de la dependencia por el alcohol	86
3.2	Muestra	86
3.1.2	Fase I.....	86

3.1.3	Fase II.....	87
3.2	Evaluaciones	89
3.2.1	Fase I.....	89
3.2.2	Fase II.....	94
3.3	Análisis de la actividad cerebral (Fase II).....	98
3.3.1	Análisis de la señal psicofisiológica EEG en la tarea de stop modificada	98
3.3.2	Análisis de la señal combinada EEG-MEG en estado de reposo cerebral.....	100
3.4	Análisis estadístico.....	107
3.4.1	Fase I.....	107
3.4.2	Fase II.....	107
4.	RESULTADOS	112
4.1	Resultados Fase I: Paradigma conductual de Stop modificada	112
4.2	Resultados Fase II	118
4.2.1	Sección 1: Clínicos, gravedad de consumo, recaídas	119
4.2.2	Sección 2: Procesos cognitivos y conductuales alterados en la dependencia por el alcohol 122	
4.2.3	Sección 3: Actividad cerebral durante procesos cognitivos complejos e inhibitorios	129
4.2.4	Sección 4: Actividad cerebral en estado de reposo	151
5.	DISCUSIÓN GENERAL	162
5.1	Principales hallazgos de la tesis	162
5.2	Caracterización clínica y neuropsicológica de los pacientes dependientes	164
5.3	Procesos cognitivos complejos e inhibición (motora) en la dependencia. Actividad cerebral relacionada (EEG).....	170
5.4	Actividad oscilatoria y conectividad funcional del cerebro en estado de reposo en pacientes alcohólicos	175
6.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS INVESTIGACIONES	183
7.	CONCLUSIONES GENERALES	184
8.	BIBLIOGRAFÍA	186

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Palabras utilizadas como estímulos en la tarea modificada de la señal de stop. Bloque de ensayos 1	94
Tabla 2. Medias, rangos promedios y Z (U de Mann Whitney) de las principales medidas de la tarea modificada de Stop	114
Tabla 3. Prueba de sensibilidad y especificidad de tiempos de reacción Go, Stop y demoras medias de la señal de stop	117
Tabla 4. Correlaciones entre medidas MSST y variables psicológicas	118
Tabla 5. Descriptivos y comparaciones intergrupales de evaluaciones relacionadas con la gravedad de la dependencia y el deseo	120
Tabla 6. Datos de evaluación relacionada con la impulsividad y medidas de autoinforme de ansiedad y depresión	122
Tabla 7. Resultados de pruebas neuropsicológicas	123
Tabla 8. Correlaciones entre variables neuropsicológicas y medidas relacionadas con la dependencia, impulsividad y ansiedad y depresión auto-informadas	128
Tabla 9. Datos descriptivos PER N170	130
Tabla 10. Datos descriptivos PER N400	131
Tabla 11. Descripción de amplitudes y latencias medias para el componente N100/N200	139
Tabla 12. Descripción de amplitudes y latencias medias para el componente P300	140
Tabla 13. Valores promediados MF en regiones con diferencias CBPT entre pacientes y controles, para cada grupo	152
Tabla 14. Lista de las 74 regiones cerebrales (atlas AAL)	155
Tabla 15. Parámetros de red a nivel global y local de conectividad (sincronización ciPLV)	157
Figura1. Circuitos cerebrales implicados en mecanismos de intoxicación, abstinencia y craving	36
Figura 2. Caracterización de la muestra de la fase II en términos de disponibilidad y exclusión de datos	89
Figura3. Tarea de Stop Modificada (MSST)	93
Figura 4. Demora media de la señal de stop en presencia de palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras	115
Figura 5. Tiempos de reacción a la señal de stop en presencia de palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras:	116
Figura 6. Frecuencias (%) del nivel de estudios	119
Figura 7. Índices principales de la tarea de stop modificada	125
Figura 8. Ondas PER asociadas al proceso léxico. Comparación inter-grupal	135
Figura9. Ondas PER y diferencias CBPT asociadas al proceso léxico. Comparación intra-grupo	136
Figura 10. Ondas PER y diferencias CBPT asociadas al efecto de palabra. Comparación intra-grupo ..	137
Figura 11. Comparación intergrupal en ensayos con éxito Stop y ensayos fallidos (comisiones)	145
Figura 12. Comparación intragrupal en ensayos con éxito Stop y ensayos fallidos (comisiones)	147
Figura 13. Comparaciones intergrupales ondas PER promediadas en la inhibición Stop y diferencias CBPT	148
Figura 14. Comparaciones intragrupales ondas PER promediadas y diferencias CBPT para la inhibición Stop	150
Figura 15. Diferencias CBPT en potencia espectral MF entre grupos (Pacientes > Controles)	152
Figura 16. Sincronización en fase en beta2. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (Pacientes > Controles)	153
Figura 17. Sincronización en fase en gamma. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (Pacientes < Controles)	154
Figura 18. Grado de conexión de cada nodo (74 regiones AAL) para Beta2	160
Figura 19. Nivel de agrupamiento (A) y eficiencia (B) locales (74 regiones AAL) para Beta2	161

1. Resumen

El consumo crónico de alcohol supone ciertas disfunciones cognitivas, aunque los déficits ejecutivos son centrales y están relacionados con el curso de la enfermedad. Específicamente, el control inhibitorio, cognitivo y conductual o la capacidad de toma de decisiones resultan clave en el éxito terapéutico y mantenimiento de la abstinencia. Estas alteraciones se han asociado a deficiencias en el funcionamiento neural tanto en estados interoceptivos de reposo, como durante procesos cognitivos asociados a la inhibición, el control atencional o la toma de decisiones. Por lo tanto, se plantean los siguientes objetivos en este trabajo:

1. Evaluar en contextos relacionados con la sustancia la toma de decisión léxica y la inhibición motora.
2. Evaluar la actividad psicofisiológica subyacente a procesos léxicos e inhibitorios y en presencia de estímulos asociados a la sustancia.
3. Evaluar la actividad cerebral en reposo en términos de oscilaciones y conectividad funcional.

Las hipótesis planteadas fueron:

1. Los pacientes mostrarán menor rendimiento en la clasificación léxica y la inhibición motora.
2. La actividad PER relacionada a los procesos léxicos e inhibitorios estará afectada en los pacientes, principalmente ante palabras asociadas al alcohol.
3. La actividad en estado de reposo cerebral reflejará cambios en el espectro de frecuencias, diferencias en la conectividad funcional y los parámetros de red entre pacientes y controles.

Así, el presente trabajo se llevó a cabo en dos fases. En la primera se realizó una traducción y adaptación de la tarea de stop modificada (MSST) y fue aplicada a una muestra de participantes diagnosticados de dependencia del alcohol (N=85) y un grupo de controles sanos (N=27). La tarea consistió en una serie de decisiones léxicas rápidas Go, en las que aparecieron palabras neutras, relacionadas con el alcohol y pseudopalabras. En el 25% de los ensayos se presentó una señal auditiva de Stop, que indicó la cancelación motora de la respuesta en marcha. En la segunda fase de este trabajo, se realizaron evaluaciones cognitivas y de la actividad EEG-MEG simultánea de pacientes (n=32) y controles (n=23). En primer lugar, se evaluó neuropsicológicamente (subpruebas de la escala de memoria de Wechsler, Stroop y *Rule Shift Cards* de BADS). En segundo lugar, se llevó a cabo un estudio de PERs durante la tarea de Stop modificada, analizando de forma separada la actividad elicitada en los procesos léxicos (Go) y

la asociada a procesos de inhibición Stop. Por último, la actividad en fuentes EEG-MEG en estado de reposo se analizó en términos de espectro de frecuencias y conectividad estimada a través del índice de sincronización en fase (ciPLV). Adicionalmente, se evaluaron características de la red, como el grado de conexiones que recibe cada región, el nivel de agrupamiento, y la eficiencia locales; también se evaluaron la eficiencia global y la longitud de vía característica.

Con respecto a los resultados, en la primera fase de este estudio, hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre grupos en la tarea MSST, encontrándose menores demoras medias de la señal de stop para los pacientes dependientes. En la segunda fase, los pacientes muestran menores puntuaciones en medidas de memoria y velocidad de procesamiento ($p < 0.05$). En la tarea MMST, se observaron menores DMs ante palabras y pseudopalabras para los pacientes, así como mayores SSRTs ($p < 0.05$). En cuanto al análisis PER de la tarea MSST, se observaron mayores latencias del componente N400 en los ensayos de decisión léxica ($p < 0.05$), así como menores amplitudes de componentes N100 y P300 en la inhibición motora de los pacientes ($p < 0.05$). Adicionalmente, el análisis no paramétrico CBPT mostró mayores amplitudes ante palabras de alcohol frente a neutras, en ventanas temporales más tardías (de 450 a 750 ms), en ambos grupos ($p < 0.05$). Por último, el análisis de actividad cerebral en estado de reposo mostró mayores valores en la potencia de MF en regiones fronto-temporales izquierdas para los pacientes ($p < 0.05$) y un incremento en la sincronización en fase de ciPLV en la banda de frecuencia beta2 entre regiones frontales y fronto-temporales, a la vez que una disminución en gamma en conexiones interhemisféricas. Los cálculos de parámetros de red revelaron diferencias integrupales a nivel local, indicando mayor número de conexiones, nivel de agrupamiento y eficiencia en regiones frontales, al mismo tiempo que una disminución de estas medidas en áreas parietales y occipitales.

En cuanto a la discusión de estos resultados, se observan dificultades de memoria y en la velocidad de procesamiento, así como posibles déficits en la capacidad de inhibir conductas automatizadas en los pacientes dependientes. Esto último se ve apoyado por los hallazgos que apuntan a una menor eficacia del procesamiento atencional temprano (N100) y del control inhibitorio (motor) (P300) en los ensayos Stop. En cuanto a los ensayos Go, aunque la eficacia de procesos léxicos y de integración semántica parece similar entre grupos, es posible que el proceso de toma de decisión léxica se vea enlentecido (N400) y sea realizado a un mayor coste cognitivo para los pacientes. Con respecto a la influencia de las palabras asociadas al alcohol, la mayor positividad elicitada en ventanas temporales de 450 a 750 ms podría indicar una mayor saliencia y captación de recursos atencionales, tanto en dependientes del alcohol, como en controles que mantienen un consumo ocasional. No obstante, este dato no es apoyado por el análisis clásico PER, al no verse cambios en N170 o N400, por lo que se necesitarían más

estudios. En cuanto al estudio de la actividad cerebral en reposo, la tendencia de las oscilaciones hacia ritmos rápidos podría indicar una hiperactivación basal en los pacientes. Además, la hipersincronización en beta2, junto a la hiposincronización en gamma podría reflejar una alteración en la comunicación entre hemisferios, así como un posible mecanismo de compensación funcional en los circuitos cerebrales que regulan estados interoceptivos, atencionales o ejecutivos. Esta idea es apoyada por los datos de las características de red cerebral, donde se observan patrones diferenciales de comunicación local para los pacientes. Así, las personas con dependencia tienen tanto un mayor número de conexiones y especialización local en áreas frontales, como una comunicación más difusa (menos segregada) en regiones parietales y occipitales.

2. Abstract

Chronic consumption of alcohol is characterized by several cognitive deficits, although executive dysfunctions are fundamentally related to the course of the disease. Specifically, the cognitive and motor inhibitory control, and the decision making capacity have shown a key role for treatment positive outcomes and abstinence maintenance. These alterations have been associated to neural functioning deficiencies in resting-state, as well as during cognitive processes related to inhibition, attentional control or decision making. Thus, the following aims are presented for this work:

1. To assess the inhibitory control and lexical decision making in substance-related contexts.
2. To evaluate the psychophysiological activity related to lexical and inhibitory processes and in presence of substance-related stimuli.
3. To evaluate the resting-state brain activity in terms of oscillations and functional connectivity.

Hence, the following hypotheses were set out:

1. Patients will have a reduced performance on the lexical classification and motor Inhibition task.
2. Event-related (ERP) activity associated to the lexical and inhibitory processes will be affected inside the patients' group, mainly towards alcohol-related words.
3. Resting-state brain activity will show changes in the frequency spectrum, differences in functional connectivity and network parameters between patients and controls.

In this manner, the present work was carried out in two phases. In the first one, a translation and adaptation of the modified stop signal task (MSST) was performed and applied to a sample of alcohol dependent patients (N=85) and a group of healthy controls (N=27). The task consisted in a series of fast lexical decisions (Go trials), where words (either neutral or alcohol-related) and pseudowords were presented. An auditory Stop signal appeared in 25% of trials, indicating motor cancelation of the ongoing response. In the second phase of this work, cognitive assessments were performed and the simultaneous EEG-MEG activity was recorded from patients (N=32) and controls (N=23). Firstly, neuropsychological assessments (Wechsler memory scale, Stroop and Rule Shift Cards, from BADS) were completed. Secondly, an ERP study was carried out during the MSST task, analyzing separately for Go lexical trials and Stop inhibition trials. Finally, resting-state EEG-MEG source activity was analyzed in terms of spectral frequencies and functional connectivity measure by the phase-lag synchronization index

(ciPLV). Additionally, network parameters, such as the degree, clustering level and local efficiency were computed; global efficiency and the characteristic path length were also calculated.

Regarding the results, the first phase of this study showed significant differences ($p < 0.05$) between groups on the MSST task, observing shorter stop signal delays for patients when words and pseudowords were presented, as well as an increase in SSRTs ($p < 0.05$). With respect to the MSST ERP analysis, N400 delayed latencies in the lexical decision trials were observed, along with lower N100 and P300 amplitudes in the motor inhibition trials for patients ($p < 0.05$). Additionally, CBPT analysis revealed a higher activity for alcohol words compared to neutral ones, in later time-windows (450-750 ms), for both groups of study ($p < 0.05$). Finally, the resting-state analysis showed higher MF values at left fronto-temporal sites for patients ($p < 0.05$) and an increase in phase-lag synchronization, mainly between frontal and fronto-temporal regions in beta2 frequency band as well as a decrease in interhemispheric gamma. Network parameters analysis revealed intergroup differences at the local level, indicating higher degree values, clustering and efficiency, mostly at frontal nodes and, at the same time, a decrease in these measures at parietal and occipital nodes.

Concerning the discussion of this data, memory and speed processing difficulties were observed, as well as a possible alteration in the ability to inhibit automatized behaviors. The latter could be supported by the diminished efficacy in early attentional processing (N100) and inhibitory control (P300) in Stop trials. Regarding Go trials, although lexical processing and semantic integration efficacy seems similar between groups, a slowing-down of these processes might be suggested (N400) and the task may be accomplished at a greater cognitive cost. With respect to the alcohol-related words influence, the greater positivity shown in the 450-750 time-window could indicate a greater salience and attentional resources capturing, in both alcohol-dependent patients and controls with an occasional pattern of consumption. Notwithstanding, this result is not supported by the classical ERP analysis, since changes in N170 nor N400 could not be observed. Thus, more studies are needed. As for the resting-state activity, the tendency towards rapid oscillations could reflect a hyperactivity at baseline for the patients. Furthermore, the hypersynchronization in beta, next to the hiposynchronization in gamma could indicate an alteration of communication between hemispheres, as well as a possible functional compensation mechanism in neural circuits regulating interoceptive states, attentional or executive functions. This idea could be supported by the network characteristics data, where a differential pattern of local communication is observed for patients. In this way, alcohol-dependent individuals show a greater degree and local segregation, mainly at frontal regions, with a more diffuse communication at parietal and occipital sites.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

El consumo de alcohol a nivel global se encuentra cada vez más extendido y su efecto a largo plazo se asocia a importantes consecuencias sociales, sanitarias y de costes económicos (UNODC, 2012; WHO, 2014). La dependencia de esta sustancia se asocia a numerosas patologías médicas, las más frecuentes relacionadas con el sistema digestivo, cardiovascular o neurológico, entre otros, así como a una afectación generalizada de la mayoría de funciones cognitivas (Socidroalcohol, 2013). En relación con éstas últimas, se conoce que los individuos que presentan un problema con el uso de sustancias muestran cambios en el sistema de recompensa motivacional y afectivo, dificultades cognitivas entre las que destacan las de la memoria, el control atencional, el control de la conducta (motora), la toma de decisiones, la capacidad de planificación y organización, entre otras (Goldstein & Volkow, 2002; Landa, Fernández-Montalvo, & Tirapu-Ustarroz, 2004; Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014). Para intentar explicar este tipo de síntomas, existen diversas teorías e hipótesis sobre el daño que produce el consumo crónico de alcohol en el cerebro, ya sea relacionadas con un daño principalmente del lóbulo frontal (Moselhy, Georgiou, & Kahn, 2001; Uekermann, Channon, Winkel, Schlebusch, & Daum, 2007), poniendo el foco en las funciones ejecutivas, o teorías que apoyan la existencia de un daño difuso en el cerebro, que afecta a varias funciones cognitivas y varias estructuras y circuitos cerebrales (Ratti et al., 1999; Stavro, Pelletier, & Potvin, 2013). Una visión integradora y que logre poner de acuerdo los diferentes hallazgos puede ser traída de la mano del uso de varias técnicas, como las técnicas neuropsicológicas, psicofisiológicas y de neuroimagen.

El uso pertinente de medidas neuropsicológicas que permitan detectar y comprobar el alcance del déficit en diferentes fases de la dependencia, así como de paradigmas conductuales y psicofisiológicos, daría lugar a un mayor conocimiento sobre las posibles alteraciones en cada fase del procesamiento de la información y la activación cerebral subyacente. Aunque los diferentes enfoques sobre el daño cognitivo todavía no alcanzan un acuerdo común definitivo, lo cierto es que existe evidencia sobre funciones consistentemente alteradas en la dependencia del alcohol, intensamente relacionadas con el curso de la enfermedad (Hayes, Demirkol, Ridley, Withall, & Draper, 2016; Le Berre, Fama, & Sullivan, 2017; Stavro et al., 2013). Así, aunque funciones como la atención o la memoria, incluso funciones ejecutivas, pueden mejorar en periodos largos de abstinencia, su déficit también puede persistir en ocasiones, sobre todo en el caso de presentar recaídas. Principalmente, el control cognitivo y conductual, la interferencia y el sesgo atencional producido por la sustancia, son elementos clave para mantener la abstinencia

y su alteración llevaría a mayores dificultades para manejarla y conseguir resultados adecuados en el tratamiento (Noel et al., 2005; Rupp et al., 2016; Wilcox, Dekonenko, Mayer, Bogenschutz, & Turner, 2014). Su evaluación a través de medidas neuropsicológicas y paradigmas psicofisiológicos permite una mayor exploración de estas funciones, por lo tanto un objetivo de este trabajo es conocer el rendimiento conductual y la actividad en potenciales evento-relacionados de pacientes dependientes del alcohol en pruebas de inhibición (motora) así como de toma de decisión, dentro de un paradigma de Stop conductual. Este tipo de paradigmas es útil para evaluar de manera específica la capacidad inhibitoria para cancelar una respuesta ya iniciada; lo que podría ser interesante de comprobar en pacientes que posiblemente han automatizado conductas impulsivas/compulsivas y muestran dificultades en el control de su conducta motora (Kreusch, Billieux, & Quertemont, 2017; Zack et al., 2011). En este sentido, se ha observado que la actividad elicitada en los paradigmas de control inhibitorio, refleja consistentes reducciones de la amplitud del componente P300 en individuos con dependencia por el alcohol (Kamarajan & Porjesz, 2015; Porjesz & Rangaswamy, 2007). Por otro lado, se ha decidido incluir en este paradigma una tarea de toma de decisión léxica, con el fin de evaluar procesos sencillos ejecutivos, aunque también el complejo proceso de reconocimiento de palabras, categorización léxica y semántica y la saliencia de palabras relacionadas con el alcohol (Endres & Fein, 2013; Roopesh et al., 2010). Suponemos que este tipo de palabras pueden dar lugar a resultados conductuales distintos, así como a una diferente activación psicofisiológica, debido precisamente a su saliencia y mayor captación de recursos atencionales, y a una posible activación semántica de los recuerdos asociados a la sustancia. La evaluación de estos procesos resulta importante por su estrecha relación con la sensibilidad a los estímulos relacionados con la sustancia, la presencia del deseo intenso o *craving* y la puesta en marcha de mecanismos automáticos de búsqueda y consumo de la sustancia, dados los fallos en la inhibición cognitiva y conductual.

A pesar de las evidencias en relación con el deterioro neuropsicológico de las personas dependientes del alcohol, paradójicamente se puede encontrar que rinden de forma comparable a personas sin dependencia en algunas pruebas cognitivas. Aunque se conoce que largos periodos de abstinencia se asocian a una mejora en las funciones cognitivas y un mayor éxito terapéutico (Le Berre et al., 2017; Pitel et al., 2009), en ocasiones un rendimiento óptimo en estas pruebas tiene detrás un mayor coste cognitivo y un posible incremento en la activación de áreas y circuitos cerebrales implicados. Así, varios estudios muestran como las personas con un patrón de consumo *heavy-drinking* y que tienen una dependencia por el alcohol, presentan mecanismos compensatorios de activación cerebral, tanto en estado de reposo (Camchong, Stenger, & Fein, 2013; Muller-Oehring, Jung, Pfefferbaum, Sullivan, & Schulte, 2015; Shokri-Kojori, Tomasi, Wiers, Wang, & Volkow, 2017) como en estado activo (Chanraud & Sullivan,

2014; Gilman, Davis, & Hommer, 2010). Por lo tanto, otro objetivo de este trabajo es caracterizar y diferenciar los mecanismos oscilatorios y de conectividad cerebral en estado de reposo, así como diversos parámetros de la red de conectividad, entre ellos la eficiencia global y local, o el nivel de agrupamiento de las conexiones, que reflejarían la importancia de distintas regiones en la red. Algunos estudios en esta dirección muestran cambios oscilatorios (Andrew & Fein, 2010; Kamarajan & Porjesz, 2015; Porjesz & Rangaswamy, 2007) y de sincronización (Herrera-Díaz et al., 2016; Huang, Mohan, De Ridder, Sunaert, & Vanneste, 2018) en estado de reposo en individuos dependientes del alcohol.

Tomando estas ideas en conjunto, el estudio de las funciones cognitivas y las bases neurofuncionales subyacentes, a través de diversas técnicas, como las neuropsicológicas, conductuales, psicofisiológicas y de análisis de conectividad del cerebro, permitiría un conocimiento más profundo sobre la dependencia del alcohol y las variables posiblemente implicadas en procesos que median las recaídas o las dificultades para conseguir resultados terapéuticos positivos.

1.2 Caracterización de la dependencia por el alcohol

Definición y clasificación diagnóstica

La dependencia a sustancias se comprende como un trastorno crónico recidivante caracterizado por: la *compulsión* para buscar y consumir la droga, *pérdida de control* en el consumo y un estado emocional negativo (disforia, ansiedad, irritabilidad), indicando la presencia de un síndrome de abstinencia motivacional, al no haber acceso a la droga (American Psychiatric Association, 2000; Koob, 1997). En palabras de Baler y Volkow (2006), la adicción representa: "*Un proceso que se manifiesta en la búsqueda descontrolada, compulsiva de la droga y su consumo, y que persiste a pesar de consecuencias negativas sobre la salud y a nivel social*".

La CIE-10 (OMS, 1992) describe la dependencia como un conjunto de manifestaciones fisiológicas, conductuales y cognitivas en las que el consumo de la sustancia adquiere la máxima prioridad para la persona, por encima de otros reforzadores. Se ve caracterizada por un deseo intenso y difícil de manejar ante el posible consumo. Cada recaída en el consumo tras un periodo de abstinencia dificulta y agrava la dependencia, reinstaurándose fácilmente el patrón de consumo previo o incrementándose. Los criterios de la CIE-10 para establecer un diagnóstico de dependencia implican la presencia de tres o más de los siguientes rasgos en el último año: a) deseo intenso para consumir la droga; b) dificultad en el control para iniciar y parar la conducta de consumo; c) sintomatología típica del síndrome de abstinencia; d) tolerancia, que requiere un incremento progresivo de la cantidad ingerida con el fin de obtener efectos reforzantes; e) abandono de actividades de ocio como consecuencia del consumo y aumento del tiempo

empleado en obtener, consumir y recuperarse de los efectos de la sustancia; f) persistencia en el consumo a pesar de las evidentes consecuencias negativas para la salud, sociales, económicas.

El manual de clasificación diagnóstica DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) determina la presencia del trastorno por consumo de alcohol en presencia de un patrón patológico de comportamientos relacionados con el uso de la sustancia. A diferencia del DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) que diferenciaba dentro de los trastornos de uso de sustancias dos entidades diagnósticas separadas y en un orden jerárquico, abuso y dependencia, el DSM-5 es más unidimensional y une estos dos aspectos en uno, el trastorno por consumo de alcohol, permitiendo además establecer un gradiente de gravedad de la enfermedad.

Los 11 criterios diagnósticos se agrupan en torno a cuatro constructos: deterioro del control, social, consumo de riesgo y farmacología. El trastorno por uso de alcohol se diagnostica en presencia de:

- A. Un patrón problemático de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, manifestado por al menos 2 de los siguientes, durante un periodo de 12 meses:
 1. Con frecuencia se consume el alcohol en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que se pretende
 2. Un deseo persistente o esfuerzos infructuosos por reducir o controlar el consumo.
 3. Se emplea mucho tiempo en las actividades necesarias para obtenerlo, consumirlo o recuperarse de sus efectos
 4. Presencia de ansia de consumo, deseo o impulso irrefrenable de consumir
 5. Consumo recurrente que lleva a incumplir funciones importante relacionadas con obligaciones laborales, académicas o domésticas
 6. Consumo continuado a pesar de presentar problemas sociales o interpersonales persistentes causadas o empeoradas por los efectos del alcohol
 7. Abandono o reducción de actividades sociales, laborales o de ocio importantes debido al consumo
 8. Consumo recurrente en situaciones en las que éste supone un riesgo físico
 9. El consumo continúa a pesar de saber que se tiene un problema físico o psicológico probablemente causado o empeorado por el alcohol
 10. Tolerancia, definida por:
 - a. Una necesidad de cantidades notablemente incrementadas de alcohol para conseguir el efecto deseado
 - b. Un efecto disminuido con el consumo continuado de la misma cantidad
 11. Abstinencia, definida por:
 - a. El síndrome de abstinencia característico del alcohol (dos o más síntomas que pueden incluir: hiperactividad autonómica, temblor, insomnio, náuseas o vómitos;

alucinaciones o ilusiones auditivas o visuales; agitación psicomotora; ansiedad; convulsiones tónico-clónicas generalizadas)

c. Conductas de consumo con el fin de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia

En el manual DSM-5 se añaden dos especificadores:

1. De curso: Remisión. DSM-5 distingue entre remisión temprana (no se cumple ningún criterio durante al menos 3 meses, aunque menos de 12 meses), o mantenida (al menos 12 meses). El *craving* o deseo persistente puede estar presente en estas fases. Se puede especificar además si el entorno es controlado, es decir, si el acceso al alcohol está restringido.
2. De gravedad actual: leve (cumple 2-3 criterios); moderada (4-5 criterios) o grave (> 5 criterios).

Existen diferentes etapas en el proceso de consumo de sustancias, pudiéndose conformar un hábito consistente en conductas repetitivas sin necesidad de experimentar fenómenos de tolerancia o dependencia o sin una valoración negativa externa. Sin embargo, estos fenómenos negativos sí empiezan a ocurrir tras episodios prolongados de abuso de la sustancia, donde el consumo intenso comienza a tener consecuencias adversas para el individuo, como la valoración negativa de su consumo por parte del ambiente social o médico. La lenta transición a la adicción implica un fenómeno de *priming* de valoración de la sustancia, el contexto que la rodea y sus efectos como prioritarios por encima de otros estímulos reforzadores y la aparición del *craving* como necesidad imperiosa del consumo. La dependencia se establece por tanto, en presencia de fenómenos de tolerancia y abstinencia (física y psicológica), dificultad para controlar o parar el consumo a pesar de las consecuencias negativas continuadas derivadas del consumo, que dificultan el funcionamiento normal en el área de salud, vida diaria, laboral e interpersonal del individuo.

Incidencia, prevalencia de consumo y problemas derivados del uso de alcohol

La prevalencia mundial del consumo de alcohol en el último mes era del 42% en el año 2012, 5 veces mayor que el consumo problemático de sustancias ilegales (UNODC, 2012). En España, en 2010, el consumo de alcohol *per capita* en personas mayores de 15 años fue de 16.4 % (WHO, 2014). La encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) (DGPNSD, 2017) llevada a cabo en población residente entre 15 y 64 años en el curso 2015-2016 revela que el alcohol es la sustancia más consumida, con un 77,6% de los individuos consumiendo en el último año, el 62,1% en los últimos 30 días y 9,3 con un patrón diario en el último mes. Los datos más recientes de la Encuesta Sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (DGPNSD, 2018) en estudiantes de 14 a 18 años sitúan la edad media de inicio de consumo de alcohol

(semanal) en 15,1 años, con 76,9% de los estudiantes probando alcohol en el último año y 67% en el último mes.

Los datos sobre **consumo intensivo** de alcohol de la encuesta EDADES del curso 2015-2016 muestran que un 16,6% de los españoles ha tenido un episodio de embriaguez en el último año, dándose con más frecuencia en los hombres, entre los 15 y 34 años. El 31% de los jóvenes entre 14 y 18 años ha consumido alcohol en forma de atracón o *binge drinking*, un patrón de consumo que aumenta con la edad y que es practicado más por chicas que chicos en las edades de 14 y 15 años. Además, tienen una baja percepción de riesgo frente a otras sustancias, con tan solo 56% atribuyendo problemas considerables asociados a 5 o 6 UBEs en el fin de semana. El patrón *binge drinking* ocurre en un 17,8% de la población, sobre todo en edades de 20 a 24 años y de manera similar al consumo intensivo, y se vuelve más común entre hombres, en las edades de 30 a 34 años.

El consumo de riesgo se sitúa entre 60 y 80 gr de alcohol diarios en el caso de los hombres y 20-40 para las mujeres, en un periodo aproximativo de 10 a 12 años. En 2015, el 5% de los consumidores de alcohol eran consumidores de riesgo en base a criterios de la OMS (17 UBEs o más a la semana en el caso de las mujeres y 28 en el caso de los hombres). El perfil del consumidor de riesgo es varón, soltero, de 41 años, con estudios secundarios y con trabajo activo (DGPNSD, 2017). En la población laboral, los datos de la encuesta EDADES 2007-2008 (OEDT, 2011) mostraban una prevalencia de consumo de 82,4% de los hombres y 71,3 de las mujeres en el último año y un consumo diario de 15,3 y 4,7% en hombres y mujeres, respectivamente. El 5% de hombres y 2,3% de mujeres de la población laboral se consideraron bebedores de alto riesgo. Mientras que el consumo diario de alcohol parece asociarse a un bajo nivel de ingresos y trabajos en el sector primario, el consumo de alto riesgo en varones parece ser mayor entre directivos y profesionales, así como en jornadas reducidas.

La prevalencia en España de trastornos relacionados con el uso de alcohol es del 1.4%, mientras que en la dependencia es del 4% (WHO, 2014). El alcohol está implicado en casi 4 de cada 10 admisiones a tratamiento. El número de admisiones a tratamiento por **abuso o dependencia del alcohol** fue de 27.469 en 2015 (DGPNSD, 2017).

Impacto del consumo (morbilidad, mortalidad) y alteraciones en las distintas esferas vitales: laboral, familiar y ocio

Aunque solo la mitad de la población mundial consume alcohol, supone la tercera causa de morbilidad y muerte prematura (5%). En 2012, un total de 5.9% de la mortalidad global fue atribuible al consumo de alcohol (WHO, 2014). En España es el segundo factor de riesgo de morbi-mortalidad, sólo superado por el tabaco. El alcohol se ha relacionado con más de 60

patologías, entre ellas enfermedades infecciosas, oncológicas, diabetes, enfermedades neuropsiquiátricas, cardiovasculares, del páncreas y hepáticas entre otras (Sarasa-Renedo et al., 2014). La hepatitis alcohólica, muy frecuente como consecuencia del consumo severo, puede ocurrir hasta en un 35% de los pacientes y es frecuente precursora de la cirrosis, que tiene una mortalidad del 15% en varones y 3.9% en mujeres (Socidrogalcohol, 2013; WHO, 2014). A nivel neurológico, el alcohol tiene un efecto difuso sobre el cerebro, que va desde la intoxicación a procesos neurodegenerativos, como la polineuropatía periférica, la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff (asociada al déficit de tiamina) o el síndrome de Korsakoff.

El alcohol se cuenta entre las sustancias con mayor daño producido a nivel psicosocial, tanto a nivel personal (deterioro de la salud, relaciones interpersonales y pérdidas económicas) como a terceros (agresiones, daños ambientales, desestructuración familiar, costes económicos globales (Nutt, King, & Phillips, 2010; van Amsterdam, Opperhuizen, Koeter, & van den Brink, 2010; WHO, 2014). Lo que supone elevados costes a nivel sanitario, policial, con una importante reducción de la productividad laboral y dificultades en cumplir con el rol familiar (Nutt et al., 2010). Es más, el coste social asociado al consumo del alcohol representar un 1% del PIB (Pulido et al, 2014), mientras que la carga de enfermedad atribuible al consumo del alcohol alcanzaría un 4% a nivel global. El coste sanitario producido por el alcohol ha sido estimado en 2.760 millones de euros en 2007, implicando los tratamientos por abuso de alcohol, enfermedades asociadas, costes de prevención, mortalidad prematura. En relación a esta última, tanto la intoxicación aguda como el consumo continuado y crónico incrementan el riesgo de autolesiones, estando implicado en uno de cada 6 suicidios según el informe Eurocare (European Workplace Alcohol Project, 2012).

En cuanto a los costes laborales el descenso en productividad resulta una consecuencia habitual del consumo patológico, suponiendo casi la mitad del coste social en la Unión Europea. Un 20 a 25% de los accidentes laborales ocurren bajo el efecto de sustancias, con lesiones a uno mismo o a terceros. Se relaciona además con un mayor riesgo de desempleo (European Alcohol and Health Forum, 2011). Todo esto supone que en España los costes por absentismo laboral son del 19% del total del gasto anual producido por el consumo de alcohol. Si se añaden gastos por el decremento en la eficiencia laboral, el total de costes atribuidos serían del 64,2% del coste total.

Con respecto a los daños ocasionados a terceros, agresiones o accidentes de tráfico, el riesgo aumenta exponencialmente a medida que lo hace el consumo. Según un estudio poblacional español de accidentes de tráfico y mortalidad relacionados con el consumo de alcohol (Pulido et al., 2014) en 2011 un 10% de la mortalidad total y un 30% de los accidentes de tráfico en personas entre 15 y 64 años fueron atribuibles al alcohol. En la misma población, aproximadamente un 8% padecía trastornos por uso de alcohol y un 20% había tenido alguna

intoxicación etílica aguda en último año. En EEUU Karriker-Jaffe colaboradores (Karriker-Jaffe, Greenfield, & Kaplan, 2017) recogieron datos sobre el daño relacionado con el consumo de alcohol a terceros. Observaron que un 19% de los individuos experimentaron al menos un tipo de problema relacionado con el alcohol en el último año y que el número de daños se asoció a mayor estrés negativo. Al comparar problemas específicos, las dificultades económicas debidas al consumo de alcohol se relacionaron con mayor sensación de angustia, amenaza o miedo a un miembro de la familia, pareja o amigos. Las consecuencias más comunes en la muestra fueron experimentar amenazas o miedo en relación a una persona que había consumido alcohol, generalmente personas no conocidas. Algunas estaban específicamente más relacionados a parejas, como asalto, daño físico y vandalismo. Los propios bebedores también habían sido víctimas de consecuencias de este tipo, junto a personas con historia familiar de alcoholismo.

Los daños y costes sociales, de salud, interpersonales y laborales podrían ser subsanables en pacientes alcohólicos en recuperación, hallándose una mejoría desde la presencia de sintomatología y problemática continua a una manifestación transitoria de los síntomas (Ojesjo, 2000). Los pacientes recuperados atribuyen estos cambios a la estabilización social, seguida del tratamiento, a la presión por parte de la familia y personas cercanas y presencia de complicaciones a nivel médico (Ojesjo, 2000).

Es de especial relevancia la repercusión que el consumo tiene en la situación familiar cuando hay niños en la familia (WHO, 2014). Por ejemplo, el patrón de consumo *heavy-drinking* afecta a las relaciones padres-hijos y la educación que los niños reciben, lo que constituye en sí mismo un factor de riesgo para que estos niños desarrollen un posible problema de consumo de sustancias. Según Socidrogalcohol (2013), casi un millón de niños vive con un padre que abusa del alcohol y el 6% de los individuos dependientes informan haber crecido en una familia así. Tanto es así, que el alcohol se ha relacionado con casos de negligencia y abuso infantil, y el alto consumo de esta sustancia ha estado presente en un 50% de los casos de desprotección infantil.

Consumo de alcohol y comorbilidad psiquiátrica

Generalmente, la presencia conjunta de la adicción con otra enfermedad psiquiátrica se suele denominar como patología dual. Esta denominación está sujeta a una restricción, y es que la dependencia y el trastorno psiquiátrico concomitante deben ser claramente diferenciados, generalmente apareciendo la otra patología como un trastorno primario (con inicio previo al consumo problemático de la sustancia) (Becona Iglesias et al., 2011).

La comorbilidad de un trastorno por uso de sustancias junto a otra enfermedad psiquiátrica empeora el pronóstico de ambas patologías, implicando un peor curso evolutivo, mayor

gravedad de los síntomas, peor respuesta a los tratamientos y mayores dificultades para mantener la abstinencia. Parece encontrarse de manera más frecuente en las mujeres dependientes, con un 86% de ellas presentando otra patología psiquiátrica a lo largo de la vida, mientras que en los hombres es un 78.3%. Más de la mitad de los pacientes con un trastorno por uso de sustancias presenta otra patología no relacionada y un tercio de los pacientes con una enfermedad psiquiátrica presenta además una adicción (Kessler & Merikangas, 2004; Regier et al., 1990). Por un lado, las patologías más frecuentemente asociadas a la dependencia por el alcohol son el trastorno antisocial de la personalidad, seguido de la dependencia de otras sustancias (cocaína, sedantes, opiáceos, alucinógenos, estimulantes y cannabis) y manía (Socidrogalcohol, 2013). Incluso pueden llegar a aparecer hasta en un 25% de los pacientes la presencia de episodios psicóticos transitorios, con un cuadro de temblor asociado que incrementa el riesgo de un delirium tremens o alucinosis alcohólica. Por otro lado, el hecho de tener una enfermedad psiquiátrica también aumenta la probabilidad de desarrollo de una dependencia. El trastorno bipolar aumenta en un 3.6% la probabilidad de aparición de una dependencia por el alcohol, los trastornos de ansiedad en un 3.2% y los externalizantes en un 2.8%. La prevalencia de problemas con el uso y abuso de alcohol en individuos diagnosticados de trastorno bipolar llega a ser del 50%, mientras que la comorbilidad con un trastorno afectivo oscila entre el 15 y 80% (Socidrogalcohol, 2013).

1.3 Modelos teóricos de la adicción

En el estudio de los procesos que median y posibilitan el desarrollo de una adicción, algunos de los elementos principales de interés son los mecanismos conductuales, cognitivos y neurobiológicos que subyacen al consumo continuado y crónico de la sustancia, además de conocer qué precipita las recaídas. Las perspectivas conductuales y neurobiológicas clásicas de la adicción han permitido conocer los mecanismos comportamentales que permiten el desarrollo de la dependencia, postulando el establecimiento de condicionamientos clásicos y operantes en relación a la sustancia y caracterizando los mecanismos neurobiológicos del sistema de recompensa. Existen múltiples modelos teóricos que intentan explicar la adicción desde diversas perspectivas, en las siguientes páginas se intentarán describir y resumir los principales enfoques explicativos del proceso de la dependencia.

1.3.1 Modelos clásicos

Los enfoques clásicos centraron su atención en el papel del sistema de reforzamiento proporcionado por la sustancia y los efectos de tolerancia como consecuencia del consumo continuado, como mecanismos que podrían explicar la dependencia. El individuo pasaría de experimentar sensaciones placenteras cada vez que consume la sustancia, a un cambio progresivo hacia sensaciones de alivio al consumir la sustancia, al necesitar cantidades cada vez

mayores de la misma para conseguir el efecto deseado: es decir, iría desde el inicio del consumo mantenido por un refuerzo positivo al mantenimiento por un sistema de reforzamiento negativo. Las conductas relacionadas con el consumo de la sustancia representarían respuestas condicionadas a la sustancia o a estímulos contextuales asociadas a ella, en cuya presencia el individuo sería vulnerable, incrementando la probabilidad de experimentar deseos intensos (*craving*) y/o posibles conductas de acercamiento a la sustancia. Estos cambios conductuales desarrollados a lo largo del proceso de dependencia tienen un sustrato neurobiológico conformado por el circuito de la recompensa cerebral (Everitt & Robbins, 2005; Koob & Volkow, 2010; Nestler, 2005) y supone a la vez una serie de cambios en los sistemas de neurotransmisión que modulan estos circuitos.

El cambio en el sistema motivacional y recompensa y la conducta compulsiva en el proceso de la dependencia son elementos considerados en la *teoría de procesos oponentes de motivación* de Solomon y Corbit (1974). Estos autores proponen que los estados hedónicos, una vez iniciados, son modulados automáticamente por el sistema nervioso central (SNC) a través de mecanismos (respuestas negativas) que reducen la intensidad de las sensaciones hedónicas. Las respuestas hedónicas positivas a la droga se inician con mucha intensidad pero disminuyen rápidamente, mientras que las negativas son lentas y progresivamente mayores a medida que el sujeto se expone a la droga. A medida que se repite la conducta de consumo el proceso hedónico va siendo más breve y menos intenso, mientras que el proceso negativo que se opone perdura, tardando mucho más en desvanecerse, incluso en ausencia de la sustancia. Estos procesos suponen cambios en los sistemas de recompensa y estrés cerebral, llevando finalmente a la conducta compulsiva de búsqueda de la droga (Koob y Volkow, 2010). El modelo de los procesos oponentes explica los cambios hedónicos en asociación a la sustancia, aunque determinadas características del proceso de la adicción quedan aún sin dibujar, como el tránsito hacia las conductas automatizadas de búsqueda y consumo y los factores que las influyen, o el papel del deseo intenso en la vulnerabilidad al consumo, tratadas en otros modelos explicativos de la adicción.

Modelos basados en la transición de la impulsividad a la compulsividad

En el proceso de la dependencia de una sustancia se presentan también aspectos de trastornos relacionados con el control de impulsos y trastornos compulsivos (Everitt et al., 2008; Everitt & Robbins, 2005). Los trastornos por control de impulsos son definidos como la tensión o activación (*arousal*) crecientes previas a cometer un acto impulsivo y la sensación placentera o de gratificación y alivio al ser realizado, siendo asociados a mecanismos de reforzamiento positivo (American Psychiatric Association, 1994). La impulsividad puede ser definida como la predisposición a reacciones o respuestas rápidas, no planeadas a estímulos externos o internos,

sin evaluación de las posibles consecuencias negativas. Puede implicar, por un lado, la elección de una recompensa rápida por encima de una demorada y con mayores beneficios o puede reflejar la incapacidad para inhibir una conducta o cancelar una respuesta en marcha (Logan, Schachar, Tannock, 1997). Los trastornos compulsivos, por otro lado, han sido asociados a mecanismos de reforzamiento negativo, esto es, al alivio de las sensaciones negativas una vez realizada la conducta. La compulsividad implica conductas perseverativas como la reiniciación persistente de conductas habituales o respuestas erróneas a pesar de las consecuencias negativas.

En la adicción, la exposición continuada a la sustancia produce una automatización de las conductas de búsqueda y acercamiento relacionadas con el consumo, además de una reducción del umbral de activación necesario para realizarlas, como consecuencia del aprendizaje motivado y de la programación de conductas motoras. Estos últimos procesos se ven alterados en su sustrato neuroanatómico para continuar obteniendo la sustancia. Por lo tanto, la conducta del individuo pasa de ser dirigida por objetivos, es decir por un sistema ejecutivo de supervisión, a ser guiada por conductas automatizadas, inflexibles y compulsivas. Así el control de la conducta pasa de ser dirigido desde la corteza prefrontal, ganglios basales y regiones anteriores, a ser regida por regiones posteriores que programan, automatizan y mantienen secuencias motoras (núcleo estriado dorsal) (Everitt et al., 2008). Aunque el modelo de transición de impulsividad a la compulsividad explica el desarrollo de las conductas automatizadas que mantienen la dependencia, otros enfoques permiten detallar la influencia de factores previos en las conductas preparatorias para el consumo, como las características motivacionales y de saliencia de la sustancia y el contexto asociado.

Modelo de sensibilización y saliencia al incentivo

Una hipótesis importante en la transición desde el consumo de sustancias a la adicción es representada por la *hipótesis de saliencia del incentivo* (Robinson & Berridge, 1993) que postula un estrechamiento del foco de atención de la persona con dependencia en las claves asociadas a la droga, a expensas de los reforzadores naturales. Esta teoría se basa en el reforzamiento condicionado facilitado y en la búsqueda de la droga como conducta automatizada (O'Brien, Childress, Ehrman, & Robbins, 1998). La búsqueda de la sustancia está controlada por estímulos discriminativos asociados a ella, que actúan como reforzadores condicionados (Everitt et al., 2008; Franken, 2003).

Este modelo distingue entre efectos apetitivos (propiedades reforzantes del estímulo) y motivacionales (saliencia motivacional del estímulo) asociados a la sustancia. Los mecanismos motivacionales que empujan al consumo se ven mediados por la sensibilización a la sustancia o elementos contextuales relacionados a ella, pudiendo producir la activación psicofisiológica o el sesgo atencional hacia ellos o el deseo explícito (*craving*) (Franken, 2003). De esta manera, el

consumo continuado da lugar a un efecto apetitivo que actúa de reforzador, y consecuentemente, una vez establecida la relación entre el estímulo y el reforzador, a través de un aprendizaje asociativo, el estímulo condicionado adquiere una alta saliencia, convirtiéndose en un poderoso incentivo. Esto cambia los mecanismos motivacionales, que estrechan el foco atencional sobre los estímulos más salientes y con alto valor motivacional, como la sustancia de consumo y estímulos relacionados, incrementando la vulnerabilidad para realizar la conducta de búsqueda y consumo de la sustancia (Kalivas & Volkow, 2005). Además, proponen que a medida que progresa la dependencia, la conducta guiada por el placer que proporciona la droga se cambia por una conducta basada en la motivación que surge del afecto negativo experimentado en la abstinencia, es decir en el alivio de las sensaciones negativas al consumir.

Los cambios motivacionales y el estrechamiento del foco atencional hacia claves contextuales asociadas a la sustancia se producen en paralelo con una serie de cambios a nivel estructural en el cerebro, posiblemente incrementando la vulnerabilidad a las recaídas en las personas con dependencia de sustancias. Así, el estado de saliencia del incentivo asociado a estímulos relacionados con la sustancia implica la activación y comunicación entre áreas del circuito de la recompensa, como el núcleo accumbens, que recibe proyecciones dopaminérgicas desde el área tegmental ventral y el hipocampo y se proyectan a la corteza prefrontal y el cíngulo anterior (Koob & Volkow, 2010). Por lo tanto, las conexiones entre áreas prefrontales, del estriado y regiones límbicas podrían relacionarse con la gravedad de los problemas derivados del consumo de alcohol, la presencia de un deseo intenso de consumo (*craving*) y la dificultad para mantener la abstinencia, tal y como se observa en estudios con individuos que presentan un patrón de consumo *heavy-drinking* (Filbey et al., 2008) y con dependencia del alcohol (Grusser et al., 2004; Kalivas & Volkow, 2005; Myrick et al., 2004).

Las teorías integradoras de la adicción consideran varios elementos implicados en el inicio, curso y consecuencias relacionadas con el consumo dependiente, entre ellos, la impulsividad-compulsividad, el déficit de control inhibitorio (atencional y/o conductual) y las alteraciones emocionales y motivacionales presentes en la enfermedad, así como la experimentación del estrés y su afrontamiento. Estas alteraciones, que acompañan a los procesos adictivos, pueden resultar como consecuencia de los efectos negativos de la sustancia o encontrarse previamente en el sujeto, predisponiendo a la adicción (Bjork, Hommer, Grant, & Danube, 2004).

Modelo de alostasis y estrés

Según Koob y Le Moal (1997; 2010), la adicción surge del cambio en el control de la conducta motivada, desde los mecanismos de reforzamiento positivo dirigidos a la obtención de recompensa, a los mecanismos de reforzamiento negativos dirigidos a reducir el estrés y el afecto negativo, con el fin de intentar reestablecer un equilibrio homeostático. Los organismos

vivos tienden a buscar la homeostasis interna y externa, como mecanismo evolutivo y de adaptación al medioambiente. Ciertos factores o conductas tienen el potencial de interrumpir o alterar el equilibrio interno, como las conductas adictivas, que promueven un funcionamiento hedónico, basado en la evitación del estrés y del afecto negativo y la búsqueda continua de reforzamiento positivo. En ausencia de los refuerzos positivos traídos por la sustancia, el organismo sufre estrés, generando un desequilibrio interno que promueve la búsqueda del estímulo reforzador, como las sustancias. Así, dentro de la adicción, el organismo intenta mantener un aparente equilibrio o estabilidad en el sistema de recompensa, cambiando los mecanismos neurales subyacentes. Este proceso es denominado como *alostasis* y es visto como una desviación crónica e irreversible desde el punto de partida normal o equilibrado del sistema de recompensa (Koob & Le Moal, 2001).

El modelo de *alostasis* propone la desregulación de dos sistemas, por un lado, cambios en el sistema de recompensa, implicando un incremento en los umbrales de estimulación necesarios para alcanzar un equilibrio interno, exento de malestar; por otro lado, implica la hiperactivación del eje de estrés, encargado de regular los efectos reforzantes de la sustancia, que ahora dominan el balance motivacional. El estado de estrés es reflejado a nivel biológico a través de cambios fisiológicos y psicológicos que implican la activación del eje pituitario-adrenal y la liberación de glucocorticoides en el torrente sanguíneo. El eje pituitario –adrenal es activado por la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), a su vez controlada por el factor liberador de corticotropina (CRF), implicado en el sistema autonómico adaptativo y en los cambios conductuales en respuesta a demandas internas del organismo o cambios en la homeostasis. La presencia elevada y persistente de hormonas asociadas al estrés puede desregular la liberación de CRF y ACTH y de sistemas noradrenérgicos, pudiendo producir estados de ansiedad. Cuando el estado de activación, el estrés y las sensaciones negativas son crónicas, se imponen progresivamente re-ajustes en el organismo que distan de la normalidad, dificultando la posibilidad de responder adecuadamente o adaptativamente a otras demandas internas o externas. Koob y LeMoal adaptan el modelo de los procesos oponentes a la respuesta del organismo frente al estrés crónico, postulando que desde las primeras exposiciones a la sustancia, el organismo pierde su equilibrio homeostático y queda en una búsqueda continua del bienestar “aparente”; sin embargo, esta conducta de búsqueda y los reajustes consecuentes son incapaces de reducir la carga alostática y recuperar la homeostasis corporal. Por lo que se pasa desde la búsqueda de reforzamiento positivo a través del consumo, que se desvanece con el progreso de la dependencia (ej. por fenómenos de tolerancia), a la búsqueda crónica de alivio de la sintomatología negativa asociada a la ausencia de la sustancia.

Esta desregulación en el circuito de la recompensa y la activación de sistemas anti-recompensa produce un desequilibrio que aumenta el reforzamiento negativo y desencadena la presencia del

craving, es decir, del recuerdo de los efectos reforzantes de la sustancia junto a un estado emocional negativo. Las bases neuroanatómicas de modelo de alostasis están conformadas por el sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal, regiones prefrontales y del cíngulo y la implicación de sistemas neuroquímicos basados en liberación de corticotropina y noradrenalina, entre otros (Koob & Le Moal, 2001). Revisiones más recientes e integradoras de modelos de adicción incluyen el estrés como uno de los elementos principalmente asociados a la vulnerabilidad a recaídas, junto a la presencia del *craving*. En estudios con individuos dependientes del alcohol y cocaína (Sinha, 2013), se produce una hiperactivación estriado-límbica, junto a una liberación dopaminérgica y del factor liberador de corticotropina (CRF) en respuesta a claves asociadas la sustancia, datos relacionados con mayor sensación de *craving* y más conductas compulsivas. Sinha y colaboradores (2013) postulan que el *craving* persistente, en etapas avanzadas de la adicción, a través de neuroadaptaciones y mecanismos motivacionales dirigidos por la saliencia de incentivo, concomitante a estados de estrés, desencadenaría las recaídas. Estos datos, según los autores, se asocian un peor funcionamiento ejecutivo, control de impulsos, toma de decisiones y flexibilidad cognitiva.

El circuito o bucle que relaciona las situaciones que provocan estrés, *craving* y conductas compulsivas es explicado por Garland y colaboradores (2011). Proponen que ante la exposición y consumo repetido de la sustancia, la presencia de estrés psicosocial iniciaría estados psicofisiológicos de ansiedad, cogniciones rígidas y perseverativas y afecto negativo, elementos que podrían desencadenar en conductas automatizadas y compulsivas de consumo. Este proceso estaría además mediado por el sesgo atencional hacia la sustancia y los elementos contextuales asociados, que junto a la desestabilización de los sistemas de *arousal* y pensamientos relacionados con la urgencia de consumo llevarían finalmente a la recaída. La repetición de esta cadena de acontecimientos y respuestas es reforzada negativamente y perpetra la sensibilización a la sustancia y a futuros estresores.

Daño en la atribución de relevancia y la inhibición de respuesta. Modelo I-RISA

El modelo I-RISA (Goldstein & Volkow, 2002) propone la existencia de dos sistemas complementarios implicados en el proceso de la dependencia: por un lado, se trata del sistema evaluativo apetitivo y motivacional de los reforzadores, es decir del sistema de atribución de la saliencia, y por otro del sistema de control cognitivo y conductual. En la adicción, se conoce que el sistema motivacional y apetitivo es alterado con el consumo continuado de la sustancia, provocando un cambio en la valencia y preferencia motivacional asignada a ella, en detrimento de otros reforzadores, así como una alteración de los procesos de inhibición cognitiva y conductual, que dificulta el mantenimiento de la abstinencia. Estas alteraciones ocurren

progresivamente a lo largo de la dependencia y afectan asimismo a otras funciones como la memoria y el condicionamiento, la toma de decisiones y conducta automatizada.

El modelo I-RISA también enfatiza en aspectos relacionados con la expectativa sobre los efectos de la sustancia, así como en la anhedonia frente a otros reforzadores naturales. Así, la alta saliencia atributiva y la hiperasignación de recursos atencionales hacia la sustancia, junto a las expectativas sobre sus efectos aumentarían el *craving* y las respuestas de preparación motora hacia la conducta de consumo. La anhedonia ocurre como un mecanismo adaptativo en respuesta a incrementos repetidos de dopamina en el circuito de la recompensa, reflejando una menor sensibilidad a estímulos reforzadores naturales y dificultades para encontrar placer, aumentando así el riesgo para la conducta de búsqueda de sustancias.

El modelo I-RISA tiene en cuenta varias fases del proceso adictivo: una primera fase es conocida como de intoxicación/*binge* y caracterizada por un consumo intenso de la sustancia, donde domina la impulsividad; es seguida por la fase de abstinencia, cargada de afecto negativo y posteriormente tiene lugar una fase de *craving* (deseo intenso) y anticipación, donde se combinan la impulsividad y compulsividad, dando lugar a las conductas automáticas de búsqueda o acercamiento a la sustancia. Las tres fases interactúan entre sí, se vuelven más intensas y llevan finalmente al estado patológico conocido como adicción (Koob & Volkow, 2010). A continuación se describen las principales bases estructurales y funcionales, implicadas en cada una de estas tres fases.

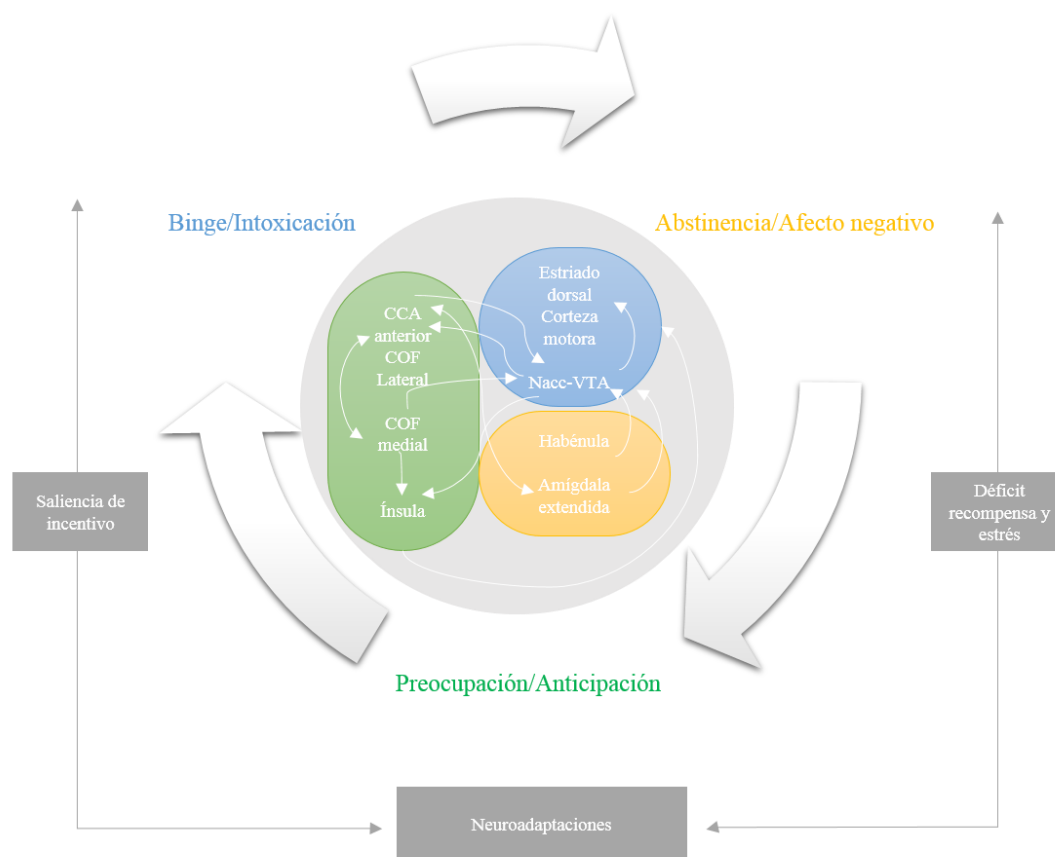
Las bases neurobiológicas y estructurales de la adicción

Los modelos anteriores han dado un gran impulso a la investigación sobre las bases neurológicas de las adicciones, de forma que en la actualidad se dispone de un nivel de conocimiento al respecto, mucho mayor. Es más, los modelos animales han permitido arrojar luz sobre la base estructural y neurofuncional de las conductas adictivas, siendo uno de los sistemas principales implicados el mesocorticolímbico, formado por el área tegmental ventral, la sustancia negra y regiones de la amígdala, tálamo, hipocampo y corteza prefrontal, con un papel relevante para la corteza cingulada (para una revisión, véase Koob, 1997; Koob & Volkow, 2010). Este sistema recibe el nombre de *circuito de la recompensa o del placer*, proponiéndose dos grandes vías: mesolímbica, que incluye áreas como el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo, implicadas en el refuerzo agudo asociado a la sustancia, el *craving* y la abstinencia; y la mesocortical, formada por la corteza prefrontal orbito-frontal y cingulada, con un papel relevante en la experiencia consciente de la intoxicación, la saliencia del incentivo, el *craving* y el uso compulsivo de la sustancia (Koob & Volkow, 2016). Además, los cambios neuroadaptativos en el circuito de la recompensa implican la alteración de la liberación dopaminérgica mesocorticolímbica, y que se asocia a los cambios hedónicos y motivacionales

de la sustancia, aunque también se ven implicados sistemas encargados de los mecanismos de inhibición/excitación, como el sistema gabaérgico y el glutamatérgico (Dodd, Beckmann, Davidson, & Wilce, 2000; Edenberg et al., 2004; Gass & Olive, 2008; Heinz, Beck, Wrase, et al., 2009; Heinz et al., 2004).

Durante las tres fases de intoxicación inicial, abstinencia (afecto negativo) y la fase de anticipación o *craving*, intervienen circuitos cerebrales discretos distintos (ver figura 1). Inicialmente, en la fase de *binge/intoxicación*, median el área tegmental ventral (ATV) y el estriado ventral y dorsal, posteriormente, en la fase de *abstinencia/afecto negativo* toman importancia estructuras de la amígdala extendida y finalmente, en la fase de *preocupación/anticipación* participan amplias redes orbito-frontales-estriatales dorsales, el córtex prefrontal (CPF), la amígdala basolateral, el hipocampo y la ínsula, con un papel clave del giro cingulado, el córtex prefrontal dorsolateral y el frontal inferior en los déficits de control inhibitorio (Vollstadt-Klein et al., 2010). En todas las regiones cerebrales mencionadas ocurren cambios de neuroplasticidad, comenzando por el sistema mesolímbico dopaminérgico, neuroadaptaciones desde el estriado ventral al dorsal y el córtex orbito-frontal (COF), hasta alteraciones en la regulación del córtex prefrontal, giro cingulado y estructuras de la amígdala extendida (Koob & Volkow, 2010; Seo et al., 2013; Seo & Sinha, 2014).

Figura 1. Circuitos cerebrales implicados en mecanismos de intoxicación, abstinencia y craving



Nota: Modelo de interacciones entre circuitos que contribuyen a fenómenos de saliencia de incentivo, *craving*, desinhibición y conductas compulsivas. Imagen adaptada de Koob y Volkow, Lancet Psychiatry, 2016. Los autores describen las principales conexiones en las tres fases de la adicción: binge/intoxicación, asociada a efectos tempranos de recompensa y saliencia de incentivo, representada en azul, junto a áreas asociadas (estriado dorsal, corteza motora, núcleo accumbens-Nacc y área tegmental ventral-ATV); abstinencia/afecto negativo, relacionada con estados emocionales negativos y estrés, representada en naranja, junto a las áreas implicadas (estructuras de la amígdala extendida y habénula); preocupación/anticipación, caracterizada por la presencia del deseo intenso (*craving*) y la impulsividad, aparece en color verde, similar a las áreas implicadas en esta fase (córtex prefrontal: corteza orbito-frontal-COF- lateral y medial, córtex cingulado anterior-CCA y la ínsula).

En los siguientes párrafos se describen en mayor detalle los cambios en el sistema de recompensa asociados a cada fase de la adicción:

Fase binge/intoxicación

El sistema de recompensa cerebral se ve afectado desde las primeras administraciones de sustancias de abuso, viéndose disminuido el umbral motivacional con el consumo continuado, aunque éste puede fluctuar o incrementar en las fases de abstinencia. Todas las sustancias de abuso activan el sistema mesolímbico dopaminérgico, con un importante rol de la liberación dopaminérgica en el núcleo accumbens para la activación del circuito de la recompensa. Así, la intoxicación con alcohol y otras sustancias incrementan la liberación dopaminérgica (asociada sobre todo a la activación fásica de receptores D1) y de péptidos opioides en el estriado ventral, que se asocian a la sensación inmediata de los efectos reforzantes de la sustancia (Franken, 2003; Koob & Volkow, 2016; Volkow et al., 1997). Aunque en las primeras exposiciones a la

sustancia la liberación dopaminérgica incrementa, el consumo crónico la disminuye, produciendo una disfunción en la capacidad para alcanzar sensaciones placenteras. La función principal de la dopamina en estos circuitos es “avisar” de que se va a producir una sensación placentera al realizar la conducta. La sensación positiva aumentaría la probabilidad de la conducta y su repetición, llegándose a conformar el hábito de consumo. Se piensa, por lo tanto, que la dopamina tiene una función relacionada con la aparición del deseo de consumir y anticipatoria del refuerzo. Se ha podido comprobar, a lo largo de varios estudios, el importante papel del sistema dopaminérgico mesolímbico en la saliencia del incentivo (Baler & Volkow, 2006; Franken, 2003). Así, un estímulo asociado a la sustancia puede producir un incremento en los niveles dopaminérgicos del circuito córticoestriatal, particularmente al giro cingulado, amígdala y Nacc, debido a su saliencia atributiva. El Nacc recibe aferencias de la amígdala, corteza frontal e hipocampo, con el fin de llevar a cabo una acción guiada por la motivación, a través de sus conexiones con el sistema motor extrapiramidal. Esto daría lugar a las respuestas de preparación motora y estado hiperatencional hacia los estímulos asociados a la sustancia, produciendo, en última instancia los estados emocionales de *craving* y vulnerabilizando a la recaída (Koob & Volkow, 2016).

Además de los cambios asociados a la liberación dopaminérgica, otros sistemas de neurotransmisión se ven implicados en las neuroadaptaciones producidos por el consumo continuado de la sustancia de abuso, implicando a receptores gabaérgicos, glutamatérgicos y serotoninérgicos, entre otros. En la fase de intoxicación, la liberación de estos neurotransmisores se incrementa en áreas del estriado ventral y dorsal y se asocia al desbalance de los sistemas inhibitorios y de toma de decisiones (ejecutivos), motivacionales y asociados al estrés (Kalivas & Volkow, 2005; Koob & Le Moal, 2001; Lovinger, Partridge, & Tang, 2003).

Fase de abstinencia/afecto negativo

El síndrome de abstinencia motivacional se caracteriza por disforia, irritabilidad, estrés emocional y posibles dificultades de sueño, que pueden persistir con la abstinencia prolongada. En la abstinencia prolongada se observa una hipofunción de receptores dopaminérgicos D2 y de la liberación serotoninérgica, lo que se ha ideado como contribuyente a la anhedonia y amotivación (Heinz et al., 2004; Volkow et al., 1997). También se observan decrementos en la liberación gabaérgica e incrementos en la transmisión glutamatérgica mediada por receptores NMDA en el núcleo accumbens y área tegmental ventral, cambios que se relacionan con la sintomatología clínica del síndrome de abstinencia y de la abstinencia prolongada y que explicarían la pérdida de interés en el reforzamiento alternativo, no asociado al consumo de sustancias (Koob & Volkow, 2016). Por lo tanto, en esta etapa aumentan los umbrales para la recompensa, sobre todo asociada otros reforzadores naturales, dando lugar a la poca capacidad

para experimentar sensaciones placenteras y asociándose al consumo escalado de la sustancia de abuso.

Una de las estructuras clave en la fase de abstinencia es la amígdala extendida, que integra sistemas de estrés con sistemas hedónicos, desencadenando estados emocionales negativos que promueven los mecanismos de reforzamiento negativo (alivio de las sensaciones negativas producidos en la abstinencia) propios del desarrollo de la adicción. Otra región importante en esta fase es la habénula, implicada en la disminución dopaminérgica en el área tegmental ventral y asociada a la codificación de los estados aversivos y en la expectativa de recompensa (Koob & Volkow, 2016). La disminución dopaminérgica también es influenciada por el incremento en la actividad opioide y CRF en ATV, contribuyendo al estado emocional negativo. A medida que aumenta la tolerancia y el síndrome de abstinencia, los sistemas de estrés cerebrales asociados al CRF, noradrenalina y dinorfina (sistema opioide) interaccionan con la amígdala extendida y contribuyen al desarrollo de estados emocionales negativos. Se trata de la acción del proceso oponente de la “anti-recompensa”, que tiene el objetivo de limitar la recompensa en esta etapa y de reestablecer la función normal (Koob & Le Moal, 2001; Koob, 1997). Estos incrementos en la función de estrés y circuitos motivacionales en el estriado ventral, amígdala extendida y habénula son potentes desencadenantes del reforzamiento negativo que contribuye a las conductas de compulsivas de búsqueda y consumo (Koob & Volkow, 2016).

Fase de preocupación/anticipación

Se considera como un elemento clave en la recaída y define la dependencia como un trastorno crónico recidivante. En esta fase toman importancia los procesos ejecutivos de regulación de la saliencia de incentivo, *craving* y la capacidad inhibitoria en presencia de la sustancia o estímulos asociados.

El *craving* puede surgir como respuesta a varias situaciones: la presencia de la sustancia o elementos contextuales relacionados a ella, por un estresor agudo o como consecuencia de estados emocionales negativos residuales, característico de la abstinencia prolongada. Mientras que el consumo en cantidades pequeñas y poco frecuentes se pueden asociar a un deseo normal de la sustancia, el alto consumo se asocia a niveles incrementados de estrés y activación, concomitantes a un deseo intenso por consumir y posible precipitante de recaída (Sinha, 2013). El estrés activa circuitos atencionales selectivos hacia la sustancia y claves relacionadas con ellas, mecanismos de memoria de que reactivan los recuerdos asociados al consumo, finalmente conduciendo a estados de *craving*. Resulta un buen predictor del consumo, debido a que los estados disfóricos cognitivos y fisiológicos implican estados emocionales negativos que podrían llevar a la recaída (Sinha, 2013).

Durante la dependencia de sustancias el *craving* se asocia a una serie de cambios progresivos en redes córtico-estriatales-límbicas, alteraciones en sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos, gabaérgicos, opioides y relacionados con la respuesta del estrés (eje HPA, liberación CRF) (Sinha, 2013). El restablecimiento del consumo inducido por la droga se localiza en el circuito formado por la corteza medial prefrontal, núcleo accumbens y pálido ventral, mediado por la transmisión glutamatérgica (Heinz, Beck, Grusser, Grace, & Wrase, 2009). En contraste, el inducido por estímulos asociados a la sustancia implica a la amígdala basolateral como estructura principal (Wrase et al., 2008), a su vez comunicada con el córtex prefrontal. Los cambios en la neurocircuitaría asociados al restablecimiento por la presencia de la sustancia o elementos relacionados a ella han sido ligados a la vía glutamatérgica desde el córtex prefrontal al core del núcleo accumbens, a la proyección dopaminérgica del área tegmental ventral al córtex prefrontal medial y a la proyección gabaérgica del núcleo accumbens al pálido ventral. Mientras que, el restablecimiento inducido por el estrés parece depender tanto del factor liberador de corticotropina como de la liberación noradrenérgica en la amígdala extendida (Koob, 2013). En estudios con humanos, estructuras prefrontales como la corteza prefrontal dorsolateral, cíngula anterior y orbito-frontal se activan en presencia del *craving*, subrayando su importancia en el procesamiento emocional, la regulación de saliencia de incentivo y el comportamiento, en línea con el modelo teórico de I-RISA (Goldstein & Volkow, 2002). La ínsula es otra estructura importante en la fase de anticipación/preocupación, cuya función es de integración interoceptiva (de información autonómica y visceral con sistemas afectivos) y que permite estados conscientes, contribuyendo a la toma de decisiones basadas en emociones. Se activa frente a estímulos asociados a la sustancia e implica incremento en CRF, siendo sugerida como biomarcador para las recaídas. Por lo tanto, los procesos ejecutivos de auto-regulación, toma de decisiones e inhibición son claves para la dependencia y su déficit se asocia a dificultades en las respuestas terapéuticas a tratamientos conductuales (Rando et al., 2011).

1.3.2 Modelos neurocognitivos basado en la toma de decisiones. Modelo del marcador somático aplicado a las adicciones

Desde un punto de vista más cognitivo, la adicción es comprendida como una alteración de las funciones neuropsicológicas, con un importante papel de la toma de decisiones, memoria y selección de respuestas y de los sistemas afectivos y motivacionales. El modelo del marcador somático aplicado a las adicciones (Verdejo-García & Bechara, 2009) entiende la toma de decisiones como un proceso que surge tras la experimentación de señales emocionales o *marcadores somáticos* que suponen cambios en el sistema fisiológico a nivel vegetativo, muscular, endocrino o neurofisiológico que proporcionan un contexto afectivo y guían la toma de decisiones hacia respuestas adaptativas en el ambiente, con el fin de mantener un equilibrio homeostático. Así, en presencia de sustancias de abuso, tras un consumo continuado, los

sistemas apetitivos, emocionales y motivacionales se dirigen hacia la sustancia y el contexto relacionado (a través de mecanismos de aprendizaje asociativo) viéndose priorizadas las señales emocionales asociadas al consumo. Los marcadores emocionales relacionados con el consumo pueden consolidar la urgencia de consumo o *craving* y el sesgo atencional y de respuesta motivacional hacia el reforzamiento inmediato producidos por la sustancia. Así, el modelo propone que una vez consolidados los marcadores emocionales asociados a la sustancia se presenta una dificultad en la correcta asignación a los estados afectivos y valoración de las consecuencias de la conducta, ambos relevantes en la toma de decisiones. La afectación del sistema de toma de decisiones es vista aquí como una “miopía para el futuro” de las personas que sufren un trastorno por uso de sustancias, como el alcohol, dificultando la capacidad para pre-visualizar, pesar o poner en balance las consecuencias de los actos a largo plazo y prever posibles beneficios en la demora de la recompensa. Así, se priorizan recompensas inmediatas (de refuerzo positivo o negativo), incentivadas por la fuerte asociación entre claves contextuales relacionadas con la sustancia el *craving* y el bajo control de impulsos (Bechara, 2005). Las regiones implicadas en la generación de estos marcadores emocionales son la corteza orbito-frontal y la amígdala, su valoración o “lectura” es realizada en la corteza somatosensorial e ínsula y la generación de respuestas se asocia a funciones del núcleo estriado y de la corteza cingulada anterior. Es más, pacientes que recaen en el consumo del alcohol muestran una activación reducida de la corteza prefrontal medial bajo una tarea de toma de decisiones (Bechara, 2005). Además, el grupo de Sebold y colaboradores encontraron una relación relevante entre tener altas expectativas de reforzamiento relacionadas con el consumo de alcohol y una pobre conducta dirigida a objetivos (Sebold et al., 2017). Según los autores, la interacción entre las expectativas de reforzamiento asociadas al alcohol y el consumo habitual caracterizan a personas con bajos resultados en el tratamiento.

En resumen, los modelos neurocognitivos actuales de la dependencia intentan integrar las visiones dimensionales, neuroevolutivas y dinámicas de la enfermedad. Suponen la confluencia de factores genéticos, de heterogeneidad en la maduración del cerebro, variables de personalidad, desarrollo cognitivo y emocional, así como factores sociales en la vulnerabilidad a padecer un trastorno por el uso de sustancias, como el alcohol. Implican como elementos principales la sensibilización al incentivo, el estrés, las dificultades para planificar la conducta a largo plazo, inflexibilidad cognitiva, la toma de decisiones y el control inhibitorio en el fracaso de la abstinencia mantenida (Pedrero-Pérez, Ruiz-Sánchez De León, Verdejo-García, Llanero-Luque, & Ambrosio-Flores, 2011). Por lo tanto, elementos nucleares de la dependencia como la motivación, la asociación establecida entre la sustancia y el comportamiento, ya sea por mecanismos de reforzamiento positivo o negativo y el control cognitivo y de la conducta son

importantes puntos a evaluar y en los que intervenir terapéuticamente a lo largo de las distintas fases de la enfermedad.

1.4 Objetivos terapéuticos: *craving*, control emocional

El deseo intenso por consumir la sustancia o *craving* tiene un papel clave en la descripción, evaluación e intervención en las adicciones, estando específicamente ligado a la iniciación y el mantenimiento de las recaídas. Se trata de un concepto polisémico, que representa varios elementos relacionados con el deseo, ansia y/o afecto positivo o negativo ante la sustancia, así como con la compulsión por consumir. En sus inicios, el *craving* es definido por Wikler (1948) como “*una urgencia intensa y agobiante para el uso de opiáceos durante la abstinencia*”, aunque se puede aplicar a más sustancias, entre ellas, el alcohol (Castillo-Iraurgi & Corcuera-Bilbao, 2008). Los modelos cognitivo conductuales (Marlatt & Gordon, 1985) distinguen entre el impulso o urgencia por beber y el deseo intenso conceptualizado como *craving*, considerando el primero como una consecuencia o el acto consumatorio que surge tras la aparición del deseo. Más tarde, el *craving* es definido por Tiffany & Drobes (1990) como la categorización cognitiva de un estado motivacional. Clásicamente, el *craving* ha sido considerado como una apetencia por volver a sentir los efectos positivos de la sustancia, como un deseo irresistible, que se intensifica en presencia de estímulos contextuales relacionados con la sustancia. En la misma línea, el *craving* podría surgir en respuesta a mecanismos de reforzamiento positivo, asociados a los efectos placenteros de la sustancia y en respuesta a reforzamiento negativo, a la falta de placer característica del síndrome de abstinencia. Una respuesta integradora a la comprensión del *craving* es dada por Jiménez y cols (2009) quienes lo ven como asociado a mecanismos de reforzamiento, tolerancia, dependencia y abstinencia y que depende tanto de cogniciones como de conductas, pudiendo ser activado por estímulos contextuales relacionados con la sustancia, situaciones asociadas, estados internos o recuerdos. Esta activación del estado emocional de *craving* se produce como consecuencia de la alta saliencia de incentivo y de la captación de recursos atencionales por parte de la sustancia, en detrimento de otros reforzadores u otra información relevante ambiental. La atención es automáticamente amplificada ante información sorprendente, amenazante o importante para la supervivencia y prepara el organismo para la acción o evitación de estímulos relevantes. Por lo tanto, los procesos de filtrado perceptivo y atención selectiva resultan básicos para la elección de comportamientos o respuestas adecuadas o adaptativas para el individuo. En la adicción, los recursos atencionales se dirigen principalmente hacia los estímulos relacionados con la sustancia, desencadenando en respuestas motivacionales de *craving* y preparando el organismo para conductas desadaptativas de búsqueda y consumo de la sustancia.

Así, el *craving* se convierte en una de las principales dianas a trabajar dentro de las intervenciones terapéuticas. Con el fin de controlar este deseo intenso para consumir, se han

propuesto técnicas de evitación de situaciones de riesgo de consumo, así como técnicas de prevención de respuestas que bloquean respuestas conductuales. Dentro de estas técnicas, el objetivo es identificar aquellas situaciones y contextos que más se asocian a la conducta de consumo y evitarlas, desarrollando conductas alternativas y trazando un nuevo estilo de vida para los pacientes. Teniendo en cuenta que el control cognitivo se encuentra comprometido en la dependencia, la terapia se centra también en técnicas de manejo de emociones, estrés y de afrontamiento (véase Castillo-Iraurgi & Corcuera-Bilbao, 2008). Las técnicas de prevención de recaídas (Marlatt & Gordon, 1985) van dirigidas además al análisis y registro de la conducta y de las situaciones en las que aparece el *craving*, así como de los pensamientos y expectativas que se tienen sobre el efecto de la sustancia en caso de consumir. El objetivo es cambiar las creencias desadaptativas relacionadas con el *craving*, trabajar con la conciencia sobre las consecuencias a largo plazo y conseguir el establecimiento de un estilo de vida diferente al asociado al consumo.

1.5 Objetivos terapéuticos: control de la conducta

El efecto del alcohol a largo plazo tiene importantes consecuencias en el control cognitivo y de la conducta. Resultan de especial importancia los mecanismos que subyacen a las conductas automatizadas del consumo, así como el fallo en el sistema de autorregulación. Específicamente, el abuso y la dependencia del alcohol conllevan la pérdida de control, que hace referencia a la incapacidad del individuo para moderar o parar la conducta de consumo y/o de demorar la recompensa (para una revisión, véase Cano-Cervantes & Cándido-Ortiz, 2002). Por lo que se convierte en un aspecto diana en el tratamiento de las dependencias.

La pérdida de control se ve influenciada por factores internos, como pensamientos, sensaciones físicas, que llevan a posibles deseos, como factores ambientales, es decir, contextos ligados a la sustancia, conformando situaciones de alto riesgo. Se podría distinguir entre una pérdida de control producida mientras se está consumiendo, indicando dificultades en la demora de recompensa inmediata y una falta de control en el mantenimiento de la abstinencia. Esta distinción implica diferentes tipos de abordajes terapéuticos, pero comparten algunos objetivos comunes, por lo que estarán dirigidas a mejorar el autocontrol, incluyendo el análisis de la conducta problemática y la exploración de posibles recompensas alternativas que impidan el consumo, específicamente en la redistribución de actividades de ocio. También suelen implicar el análisis minucioso de la toma de decisiones ante el consumo, la evaluación de los efectos del consumo, así como de las razones por las que se consume (efecto gratificante, alivio de síntomas) y las consecuencias del consumo a corto y a largo plazo bajo diferentes contextos (ej. de conducir bajo los efectos del alcohol, consumir un día antes de trabajar, etc).

El objetivo último de las intervenciones suele ser la abstinencia prolongada y mantenida en el tiempo, aunque en ocasiones se aborden técnicas de reducción de consumo en los casos necesarios. La abstinencia requiere el aprendizaje de estrategias de autocontrol en dos fases: desintoxicación y deshabitación, que implican diferente nivel de conciencia y control externo sobre el paciente. En la fase de desintoxicación el individuo es sometido a más planificación ambiental y control estimular y se emplean técnicas de prevención de respuestas, mientras que en la deshabitación el paciente toma más el control en la intervención, comprometiéndose a evitar situaciones de riesgo en la medida de lo posible y a participar activamente en la terapia. Se entrena al paciente en conseguir objetivos a largo plazo, enseñándole a identificar los pasos que toma para la decisión, las consecuencias que puede tener a corto y largo plazo y los beneficios que puede obtener de la terapia (Cano-Cervantes & Cándido-Ortiz, 2002).

1.6 Fracaso terapéutico y principales elementos implicados en la recuperación

La dependencia del alcohol permanece prevalente a pesar de los esfuerzos de las intervenciones clínicas a lo largo del tiempo. Incluso bajo tratamientos farmacológicos y comportamentales eficaces, las recaídas durante la terapia o en periodos posteriores permanecen frecuentemente, con tasas de recuperación a largo plazo inferiores a lo esperado (Boothby & Doering, 2005; Miller & Hester, 1986).

Algunos riesgos y consecuencias de la dependencia pueden suponer importantes puntos a trabajar en las terapias, convirtiéndose en elementos de descripción, evaluación e intervención. Entre ellos pueden estar la motivación, el manejo de emociones, estrés y las cogniciones implícitas desadaptativas, así como las conductas automatizadas mediadas por sesgo atencional y/o dificultades inhibitorias. Mantener la abstinencia y prevenir el consumo en largos periodos de tiempo supone un verdadero reto en las terapias. Considerando estas alteraciones, concretamente de la toma de decisiones y la capacidad inhibitoria, así como de la motivación, ellas se convierten en dianas especiales de tratamiento para el mantenimiento de la abstinencia (Marceau, Kelly, & Solowij, 2018; Sebold et al., 2017).

1.7 Deterioro cognitivo en adicciones

Las adicciones, en concreto la dependencia del alcohol, tienen importantes repercusiones a nivel funcional en la conducta, emociones y motivación, así como en los procesos cognitivos. En esta patología, se han descrito alteraciones cognitivas que van desde procesos tempranos perceptivos y de filtrado atencional relacionados con estímulos salientes asociados a la sustancia (procesos de sesgo atencional) a procesos de memoria operativa y de consolidación de la memoria, control inhibitorio cognitivo y motor, razonamiento abstracto, planificación y toma de decisiones, entre otros (Bechara, 2005; Hayes et al., 2016; Jurado-Barba et al., 2017; Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014; E. V. Sullivan, 2017). Las habilidades de

construcción viso-perceptiva y organización visuoespacial también se encuentran frecuentemente alteradas en individuos dependientes del alcohol (Corral-Varela & Cadaveira, 2002). Incluso la sola administración de la sustancia y los patrones de consumo intenso de tipo *binge* o *heavy-drinking* han sido asociados a diversas afectaciones de procesos cognitivos, entre ellos el sesgo atencional o el control inhibitorio (Field, Christiansen, Cole, & Goudie, 2007; Field, Schoenmakers, & Wiers, 2008; Field, Wiers, Christiansen, Fillmore, & Verster, 2010).

Una de las teorías más aceptadas sobre el daño que produce el consumo crónico de alcohol en el cerebro, se relaciona con un daño principalmente del lóbulo frontal (Moselhy et al., 2001; Uekermann et al., 2007), poniendo el foco en las funciones ejecutivas. No obstante, los déficits cognitivos que acompañan al consumo de alcohol también han sido descritos como difusos por diversos autores (Parsons & Nixon, 1993; Stavro et al., 2013) o relacionados con la disfunción de circuitos fronto-cerebelares y mesocorticolímbicos de la recompensa (Cabe et al., 2016; Fitzpatrick & Crowe, 2013; Sullivan, 2017). El aparente desacuerdo sobre el alcance del déficit funcional puede ser debido a que las alteraciones neurocognitivas que caracterizan el proceso de dependencia pueden diferir en intensidad, duración o en función de las características de consumo. Además, pueden depender de la posible predisposición genética, otras comorbilidades o variables ambientales, dando lugar a alteraciones heterogéneas entre individuos y a diferentes expectativas de recuperación del tratamiento. El daño cognitivo moderado asociado a la dependencia por el alcohol se ha visto presente en periodos de hasta un año de abstinencia, con una mejora progresiva comprobada en periodos de 3 meses, 6 y 1 año (Le Berre et al., 2017; Pitel et al., 2009; Stavro et al., 2013). A pesar del posible desacuerdo sobre el daño más focalizado o difuso o sobre la temporalidad del déficit en algunas funciones cognitivas, mejorable o no con periodos largos de abstinencia, se pueden definir y caracterizar las alteraciones cognitivas más comunes y estrechamente relacionadas con la dependencia. Las principales dimensiones cognitivas frecuentemente halladas como afectadas en la dependencia alcohólica se representan a continuación:

1.7.1 Habilidades visuoespaciales

El consumo crónico de alcohol afecta a capacidades visoperceptivas, de construcción y habilidades motoras, así como de planificación y organización espacial, en distintas pruebas neuropsicológicas (Fein, Torres, Price, & Di Sclafani, 2006; Fitzpatrick & Crowe, 2013; R. Jurado-Barba et al., 2017; Santos-Rigoni, Quarti-Irigaray, Feliz-Duarte de Morales, Ferrao, & da Silva-Oliveira, 2014). Las pruebas más comúnmente utilizadas para medir las capacidades visuoespaciales en individuos con un problema derivado del consumo de alcohol han sido la prueba de Símbolos, Dibujos de la escala de memoria de Wechsler, tests de cancelación de letras/símbolos, figura compleja de Rey-Osterrieth, entre otras (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014). Así, los individuos con una dependencia por alcohol muestran

alteraciones tanto en procesos tempranos perceptivos visuales, como fallos en la coordinación viso-motora y un enlentecimiento psicomotor en la ejecución de la figura compleja de Rey-Osterrieth (Santos-Rigoni et al., 2014), además de las dificultades de organización y planificación visuoespacial (Fox, Coltheart, Solowij, Michie, & Fox, 2000). Estas alteraciones parecen mantenerse en personas con largos periodos de abstinencia del alcohol (Fein et al., 2006) y además se asocian al tiempo de consumo problemático de alcohol en *heavy-drinkers* (Fitzpatrick & Crowe, 2013). No obstante, en periodos de abstinencia de un año, las habilidades visuoespaciales muestran cierta mejora, junto a otras funciones cognitivas (Sachdeva, Chandra, Choudhary, Dayal, & Anand, 2016). Winward y colaboradores (2014) proponen que esta mejora podría darse en las habilidades de visopercepción y construcción espacial y que persistirían las alteraciones en la capacidad para organizar la información, en concreto en jóvenes con un patrón de consumo *heavy-drinking*, tras un periodo de abstinencia de cuatro semanas.

1.7.2 Memoria

El efecto neurotóxico del alcohol sobre funciones cognitivas como la memoria ha sido ampliamente estudiado. En su forma más grave, y generalmente acompañado de otras patologías (daño hepático, del páncreas o neuropatías periféricas), el alcoholismo se asocia a la demencia alcohólica o síndrome de Korsakoff, ambos caracterizados por graves daños de la memoria (Sachdeva et al., 2016; Sullivan, 2017). El síndrome de Korsakoff implica desorientación espacio-temporal, problemas de atención y concentración, inhibición de información irrelevante, dificultades para la adquisición de nueva información (memoria anterógrada) y en la recuperación de recuerdos (memoria retrógrada), confabulaciones, apatía e irritabilidad, entre otros síntomas afectivos (Hayes et al., 2016; Landa et al., 2004).

Incluso en pacientes sin signos de complicaciones orgánicas o neurológicas, se detectan alteraciones de diversas dimensiones cognitivas como la memoria, aunque los resultados en esta dirección son algo menos claros (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014; Sachdeva et al., 2016; Sullivan, 2017). Así pues, el alcoholismo parece asociarse a dificultades de memoria inmediata y de memoria operativa, así como de memoria episódica y a largo plazo, evidenciándose en estudios neuropsicológicos con medidas como la escala de memoria de Wechsler (WMS), el test auditivo verbal de Rey o en diversos paradigmas o tareas de memoria (Landa et al., 2004; Le Berre et al., 2010; Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014; Santos-Rigoni et al., 2014; Sullivan, Fama, Rosenbloom, & Pfefferbaum, 2002). Pitel y colaboradores (2007) hallaron dificultades de codificación y recuperación de la información, memoria contextual, habilidades de auto-análisis o de metacognición y de aprendizaje en una muestra de pacientes dependientes del alcohol. Las dificultades en la recuperación de la información han sido hipotetizadas como fruto de los problemas de organización de la

información para su uso posterior, indicando problemas de tipo ejecutivo (Noel et al., 2012). Algunas funciones de la memoria parecen conservarse en los individuos con dependencia, como los recuerdos autobiográficos formados previamente al consumo problemático de la sustancia (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014). Además, la recuperación de funciones asociadas a la memoria es posible en estos pacientes con periodos de abstinencia desde 6 meses a varios años, sobre todo de la memoria episódica (Fein et al., 2006; Le Berre et al., 2017; Pitel et al., 2009).

1.7.3 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas engloban el control, supervisión y la regulación de otras operaciones cognitivas y comportamentales y permiten inhibir, realizar previsiones, planes y organizar la conducta, así como tomar estrategias, habilidades de juicio y análisis, hacer cambios (flexibilidad cognitiva) y orientar hacia la solución de problemas y toma de decisiones. La memoria operativa representando la carga de recursos necesarios y actualización de contexto en el procesamiento de información ambiental, es considerada también como un proceso de orden superior o ejecutivo. Los déficits ejecutivos en el alcoholismo se han relacionado con una baja motivación para cambiar las conductas y una mayor probabilidad de experimentar recaídas, pudiendo representar una barrera para determinados tipos de intervenciones psicoterapéuticas como algunas técnicas cognitivo-conductuales (Le Berre et al., 2017; Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014).

Aun cuando la dependencia no se ha establecido todavía, el abuso de alcohol parece estar asociado a dificultades de fluidez verbal y toma de decisión (Fernandez-Serrano, Perez-Garcia, Schmidt Rio-Valle, & Verdejo-Garcia, 2010). La literatura científica evidencia la existencia consistente de alteraciones ejecutivas en los pacientes dependientes del alcohol, mostrándose atenuada su capacidad de memoria operativa, resolución de problemas y control de la interferencia atencional (Byeon et al., 2014; Landa et al., 2004; Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014), entre otras. La atención selectiva y el cambio de *set* atencional o flexibilidad cognitiva, así como la planificación (motora) son otros procesos alterados en la dependencia del alcohol, mostrándose bajo rendimiento en pruebas como Trail Making Test, la torre de Londres y el test ejecutivo de clasificación de tarjetas de Winsonsin (WCST) (Jurado-Barba et al., 2017; Landa et al., 2004; Santos-Rigoni et al., 2014). Esta última, además evalúa el razonamiento abstracto, la identificación de conceptos, la capacidad para generar una hipótesis y la sensibilidad a la información recibida (*feedback*). La toma de decisiones también se ha visto afectada en individuos alcohólicos, mediante diversos paradigmas de recompensa o de evaluación del riesgo como es por ejemplo la tarea Iowa Gambling Task (Fernandez-Serrano, Perez-Garcia, Perales, & Verdejo-Garcia, 2010; Fernandez-Serrano, Perez-Garcia, Schmidt Rio-Valle, et al., 2010; Le Berre et al., 2017). Otras

medidas de atención selectiva y control de la interferencia, como la prueba de Stroop (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014; Uekermann et al., 2007) también se han visto afectadas en pacientes dependientes.

1.7.3.1 Procesos atencionales y de asignación de recursos a estímulos emocionales y motivacionales

El foco de las investigaciones sobre el déficit atencional en la dependencia por el alcohol se ha centrado en los procesos de orientación de la atención, filtrado sensorial y atencional en presencia de claves contextuales asociadas a la sustancia y su posible relación con el deseo o las recaídas. Las teorías de sensibilización al incentivo y de condicionamiento operante de la adicción sostienen el hallazgo de un *sesgo atencional* hacia la sustancia (O'Brien et al., 1998). El sesgo atencional y el carácter saliente de los estímulos, asociados al alcohol se ha podido comprobar en pacientes dependientes del alcohol (Dickter, Forestell, Hammett, & Young, 2014; Field & Cox, 2008; Field, Munafò, & Franken, 2009; Rubio et al., 2013).

La disfunción atencional detectada en la dependencia por el alcohol tiene que ver con una inadecuada distribución de los recursos atencionales, generada por alteraciones en la atribución de la relevancia de la información interna y ambiental. Así, los recursos atencionales son captados esencialmente por la sustancia y elementos contextuales asociados a ella, debido a su alto valor motivacional y apetitivo, creando un estado de saliencia mayor para este tipo de estímulos, en detrimento de otros reforzadores o información relevante ambiental. Este incremento en la saliencia de incentivo de la sustancia puede dar lugar a fallos en la selección de la información adecuada, asociarse a un aumento en el *craving* y dificultar el proceso de retención cognitiva y comportamental ante el consumo (Kreusch et al., 2017; Loeber et al., 2007; Myrick et al., 2004).

Estos procesos de filtrado atencional y asignación de recursos cognitivos a estímulos afectivos o con una alta saliencia motivacional, como el alcohol, han sido estudiados bajo diversos tipos de paradigmas, tanto de exposición a estímulos visuales, olfativos o gustativos, como de distracción atencional o de control de la interferencia mediante la tarea de Stroop modificada, entre otros. Por un lado, la presencia de estímulos olfatorios, audio-visuales y táctiles asociados al alcohol se relacionan con un mayor deseo de consumir y unas altas expectativas sobre los efectos del consumo (Reid, Flaminio, Starosta, Palamar, & Franck, 2006). Es más, la exposición al sabor de la sustancia activa las áreas meosocorticolímbicas asociadas al control apetitivo, activación que está asociada a la urgencia de consumir y a la severidad del alcoholismo (Filbey et al., 2008). Por otro lado, el empleo de estímulos léxicos afectivos o relacionados con la sustancia en tareas Stroop, o en tareas de *priming*, incluso de decisión léxica, se ha mostrado útil en comprobar cómo es el proceso de asignación de recursos

cognitivos en estas condiciones complejas. En relación con ello los resultados no son del todo consistentes, pero sí está claro que factores como la valencia y el *arousal* (Larsen, Mercer, Balota, & Strube, 2008) de palabras afectivas pueden influir en el procesamiento léxico y semántico, observándose cambios en los tiempos de reacción (TRs) a este tipo de estímulos (Kissler & Herbert, 2013; Kissler & Koessler, 2011; Kousta, Vinson, & Vigliocco, 2009; Vinson, Ponari, & Vigliocco, 2014; Yap & Seow, 2014), con lo que ello supone en relación al acceso a las redes semánticas. Los datos obtenidos de paradigmas conductuales resultan algo divergentes, hallándose mayores TR ante palabras con valencia negativa (desagradables), interpretados como indicativos de un “enganche” atencional, idea consistente con el modelo de vigilancia automática (Fox, Russo, Bowles, & Dutton, 2001), que postula una mayor distribución de recursos atencionales hacia este tipo de estímulos. Por otro lado, en otros estudios no se observan diferencias en función de la valencia, aunque ambos tipos de estímulos afectivos (agradables y desagradables) pueden dar lugar a tiempos de reacción más breves comparando con palabras de contenido neutro, indicando así un procesamiento preatencional preferencial de estímulos afectivos, coincidente con el modelo de atención motivada (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1997). Esta última idea se ve apoyada por resultados de varias investigaciones que utilizan paradigmas de decisión léxica (Kousta et al., 2009; Vinson et al., 2014; Yap & Seow, 2014), indicando una facilitación en el procesamiento preatencional de palabras con contenido afectivo y motivacional.

Determinadas situaciones y contextos de la vida cotidiana pueden dar lugar a la activación de redes semánticas y motivacionales que lleven a comportamientos automáticos dirigidos por la motivación y el afecto. Por ejemplo, una situación que implica la exposición a claves contextuales asociadas al alcohol podría activar redes semánticas y motivacionales específicas que faciliten o disminuyan el umbral necesario para dar lugar a una respuesta automática de aproximación a la sustancia. Considerando esto, la evaluación de respuesta simples como de categorización y decisión léxica y de la influencia de un contenido particularmente saliente puede dar información sobre operaciones más complejas como el procesamiento léxico de palabras relacionadas con el alcohol.

Las tareas de decisión léxica son un reflejo del acceso semántico que hace el individuo para el procesamiento de la información de carácter verbal. Estos procesos rara vez son ajenos a la influencia de contenidos emocionales, así, incluir un componente afectivo en tareas de tipo léxico puede resultar de interés para observar el procesamiento atencional y semántico de este tipo de estímulos en patologías psiquiátricas como las adicciones. En concreto las palabras relacionadas con el alcohol podrían ser procesadas de manera preferencial, teniendo en cuenta el carácter afectivo que han adquirido y la saliencia que poseen durante el proceso de la adicción (Robinson & Berridge, 1993; Solomon & Corbit, 1974).

Conociendo las alteraciones en el procesamiento emocional de los individuos con dependencia del alcohol (Clark, Oscar-Berman, Shagrin, & Pencina, 2007; Endres & Fein, 2013; Franken, Nijs, Muris, & Van Strien, 2007) y los datos obtenidos de investigaciones que estudian la influencia de claves contextuales o palabras relacionadas con la sustancia de deseo (Alba-Ferrara, Muller-Oehring, Sullivan, Pfefferbaum, & Schulte, 2016; Grusser et al., 2004; Vollstadt-Klein et al., 2012), se esperaría un procesamiento diferencial de este tipo de palabras, dado su carácter motivacional y afectivo adquirido a lo largo del proceso de la dependencia. Los individuos con consumo problemático o dependiente del alcohol muestran mayores tiempos de reacción y una mayor interferencia atencional ante palabras relacionadas con el alcohol frente a palabras de contenido neutro por ejemplo en tareas de Stroop modificadas (Field, Christiansen, Cole, & Goudie, 2007; Lusher, Chandler, & Ball, 2004; Stormark, et al., 2000, Sánchez-López et al., 2015), evidenciando así la mayor saliencia de este tipo de estímulos y el sesgo atencional hacia las claves contextuales relacionadas con la sustancia de deseo. Por lo que este tipo de paradigmas se convierten en tareas adecuadas para evaluar objetivamente el grado de activación que aun produce el alcohol en pacientes abstinentes, sin la influencia de las medidas autoinformadas.

Junto a la impulsividad y los cambios afectivos/motivacionales durante el proceso de adicción, los recursos atencionales dirigidos a estímulos relacionados con la sustancia pueden afectar a la capacidad de retención ante el consumo. Por lo tanto, resulta relevante tanto el estudio de la alteración en procesos emocionales, de asignación de valencia a estímulos y cambios motivacionales, así como de los recursos atencionales dirigidos a la sustancia y de la capacidad inhibitoria.

1.7.3.2 Procesos de inhibición

La función ejecutiva más estrechamente relacionada con el proceso de adicción puede ser constituida por la inhibición, ya que de su integridad depende la selección de conductas adecuadas o adaptativas y la toma de decisiones. El control inhibitorio se encuentra consistentemente alterado como consecuencia del consumo crónico de alcohol y se ve asociado a la recaída (Brion et al., 2017; Rupp et al., 2016). No obstante, aunque se puede hablar de la capacidad inhibitoria como un conjunto, esta implica varias características y elementos y puede ser de distintos tipos. Así, la inhibición engloba conceptos como la capacidad de ignorar estímulos irrelevantes y dirigir la atención a aquellos importantes, seleccionar la información a procesar, retener una respuesta motora o inhibir una conducta indeseada (Dick et al., 2010). La inhibición ocurre en varias fases del procesamiento de la información (interna o externa). En procesos perceptivos tempranos interviene el control de la interferencia, donde el individuo tiene que seleccionar y prestar atención a estímulos relevantes e ignorar los irrelevantes. En fases más avanzadas del procesamiento de la información ocurre la selección de la respuesta

adecuada, esto es, inhibiendo la respuesta comportamental de consumo. La inhibición comportamental puede ocurrir por dos vías, una automática (no consciente) y otra voluntaria (Friedman & Miyake, 2004). Aplicado a las adicciones, los procesos cognitivos posiblemente subyacentes a una recaída en el consumo serían: el filtrado sensorial preatencional, junto a procesos de control de interferencia, inhibición intencional de estímulos irrelevante, inhibición voluntaria de información de la memoria de operativa y la inhibición comportamental intencional. Como ya se ha mencionado en las páginas previas sobre las disfunciones en el control atencional, sabemos que el consumo de alcohol afecta a la capacidad de control de la interferencia y de distribución de recursos atencionales hacia la sustancia (Dickter et al., 2014; Field et al., 2010).

En cuanto a los aspectos de la inhibición motora o conductual, esta parece estar alterada en la dependencia por el alcohol y se ha sugerido como un factor fundamental en el mantenimiento de la patología, aunque los estudios puedan diferir en algunos resultados, debido a la dispersión de las evaluaciones comportamentales (Smith, Mattick, Jamadar, & Iredale, 2014). En la evaluación de la respuesta de inhibición se han empleado una gran variedad de paradigmas conductuales y generalmente se asume que cada tarea evalúa un mecanismo inhibitorio común, ya que la mayoría de paradigmas de inhibición imponen la necesidad de ajustar las estrategias de respuestas cuando se presentan varias tareas a realizar. A los sujetos se les suele pedir responder a un ritmo rápido ante tipo de estímulo, con la instrucción de retener la respuesta cuando se presenta otro tipo de estímulo (Huster, Enriquez-Geppert, Lavalée, Falkenstein, & Herrmann, 2013). Estos procesos han sido evaluados principalmente a través de medidas conductuales, como CPT (Continuous Performance Task), Go/No Go y tareas de Stop, encontrando generalmente un menor rendimiento para los individuos con un problema derivado del uso del alcohol (Aragues, Jurado, Quinto, & Rubio, 2011).

Los paradigmas Go/ No Go y SST (*Stop Signal Task*) son tareas prototípicas utilizadas para medir la habilidad para inhibir una respuesta predominante. En los primeros estudios del paradigma Go/No Go, se postuló un “aprendizaje de evitación pasiva” (Newman, Widom, & Nathan, 1985) suponiendo la retención de una respuesta con el fin de evitar el castigo (posponer la acción hasta la presentación de una señal), mientras que la señal de stop daría cuenta de la inhibición de una respuesta predominante en curso (Logan et al., 1997). La principal diferencia entre SST y Go/No Go es representada por momento en el que aparece la señal de stop relativo al estímulo Go. En las tareas Go/No Go la señal que activa el proceso inhibitorio es presentada de manera inesperada en lugar de, o de manera simultánea a la señal Go, mientras que en SST la señal Go siempre precede a la señal de stop. Esto significa que miden la inhibición de una respuesta planificada (retención de la acción) o la inhibición ocurre una vez iniciada la acción (cancelación de la acción), respectivamente (Eagle, Bari, & Robbins, 2008; Schachar et al.,

2007). Otra diferencia importante es que SST ofrece la posibilidad de medir la latencia del proceso inhibitorio y su eficacia (Logan, Cowan, & Davis, 1984). En ensayos de Stop, la manipulación clave es "la demora de señal de stop- DM " (Vince, 1948) el tiempo (ms) que pasa desde el inicio de la diana hasta el inicio de la señal de stop. A medida que incrementa esa demora DM, la probabilidad de inhibir correctamente disminuye. El rendimiento inhibitorio es cuantificado a través del tiempo de reacción stop-signal SSRT, determinado por la sustracción de DM cuando el participante inhibe correctamente 50% de los ensayos Stop desde la media de los tiempos de reacción en los ensayos Go. Este cálculo asume una " carrera" entre los procesos Go y Stop (Logan et al., 1984; Verbruggen & Logan, 2009). Los procesos Go y Stop compiten en paralelo, con el ganador determinando el resultado. Así, cuando gana Go se ejecuta la respuesta y en el caso contrario es retenida. Las medidas de tiempos de reacción Go, SSRT y DM resultan útiles para la medición de la respuesta y la inhibición motora (Verbruggen & Logan, 2009).

Tanto SST como Go/No Go operativizan déficits inhibitorios claves asociados a la adicción (Kamarajan et al., 2005; Rupp et al., 2016). Aunque ambas tareas muestran generalmente un menor rendimiento por parte de individuos con problemas derivados del consumo del alcohol, la tarea de Stop permite medir la latencia y eficacia del proceso inhibitorio, y el uso del el tiempo de reacción a la señal de stop se ha mostrado relativamente útil para detectar el déficit de control inhibitorio motor en individuos dependientes (Smith et al., 2014). Así, la alteración de la inhibición motora mediante SST, junto a la impulsividad como rasgo, predice el consumo de alcohol en un estudio longitudinal de 4 años en participantes con un patrón de consumo *heavy-drinking* (Rubio et al., 2008). Es más, el control inhibitorio mediante pruebas como SST y CPT podría asociarse a un componente genético, comprobándose en portadores del alelo TaqIA1 dependientes del alcohol, una menor capacidad inhibitoria motora y una disminución en la atención sostenida, (Rodriguez-Jimenez et al., 2006). La capacidad inhibitoria motora también se muestra alterada en jóvenes con antecedentes familiares de alcoholismo y predicen el desarrollo de problemas relacionados con el consumo de alcohol (Nigg et al., 2006). De esta manera, la pérdida de control inhibitorio tendría un papel fundamental en el inicio y el mantenimiento de la patología.

Existe una serie de factores que pueden influir en los procesos Go y Stop del paradigma conductual de inhibición. Algunas de estas variables que influyen en el rendimiento SST tienen que ver con características propias de la tarea. Por ejemplo, la tarea dual Go y Stop implica un efecto de interferencia de un proceso sobre otro. Esto ha sido conceptualizado en el término conocido como *periodo psicológico refractario*, en el que la presentación sucesiva y rápida de dos estímulos (Go y Stop) implica un efecto de interferencia del primero (Go) sobre el segundo (Stop), reflejado por un incremento en el tiempo de reacción al segundo estímulo presentado.

Lappin y Eriksen (1966) hallaron que la probabilidad de inhibir una respuesta incrementa con RTs más lentos al primer estímulo, llevando a los sujetos a demorar la respuesta Go con el fin de mejorar sus posibilidades de inhibir correctamente la señal de Stop. Por otro lado, la saliencia y la probabilidad relativa de la señal de stop también pueden influir la "carrera" entre los procesos go y stop. Tonos más altos de 80 dB producen SSRTs más cortos comparado con tonos más bajos (60dB) (van der Schoot, Licht, & Sergeant, 2005), compatible con la hipótesis de que sonidos más altos pueden producir un *arousal* inmediato que causa una activación directa del sistema motor o una respuesta de orientación más fuerte. La probabilidad de ocurrencia de señales de stop es también importante porque puede sesgar el rendimiento del sujeto en cuanto a la respuesta go o stop. Las señales stop infrecuentes producen respuestas go más rápidas y más difíciles de inhibir, dando lugar a inhibiciones más lentas (véase Bari et al, 2013).

Otro tipo de variables que influyen en los procesos inhibitorios tienen que ver con factores externos aplicados, como el estrés, o añadir factores emocionales o apetitivos al paradigma conductual. Las sensaciones negativas producidas en el estado de estrés pueden modular el rendimiento conductual inhibitorio, específicamente frente a estímulos relacionados con el alcohol, mostrándose aumentos en los tiempos de reacción Go y SSRT en sujetos con un consumo problemático de la sustancia (Zack et al., 2011). Los autores indican que en condiciones ambientales estresantes o negativas, un aumento en la saliencia de estímulos asociados al alcohol y un menor control inhibitorio podrían ser mediadores clave de la recaída en el consumo de alcohol.

En el estudio de la impulsividad y los problemas de sesgo atencional o interferencia que puedan presentar los individuos dependientes del alcohol, la aplicación del paradigma de Stop clásico puede resultar útil pero no suficiente para comprobar la interferencia producida por estímulos salientes del contexto, específicamente asociados a la sustancia u objetos de interés para el individuo. Así, del paradigma de Stop se ha llevado a cabo una modificación que incluye una tarea de decisión léxica entre palabras y pseudopalabras, las primeras incluyendo palabras con valor emocional/motivacional neutro y palabras relacionadas con el alcohol. Esto se ha llevado a cabo debido al reconocimiento del valor de incentivo y saliencia del estímulo y procesos motivacionales en la recaída en el consumo de sustancias (Franken, 2003; Koob & Volkow, 2010). Por lo tanto, una tarea de la señal de stop modificada (siglas en inglés- *MSST- Modified Stop Signal Task*) indicaría el grado de interferencia que producen las claves asociadas al alcohol en el rendimiento en la tarea, además de los tiempos de reacción Stop y Go. El significado de las palabras (relacionado o no con el alcohol) impactaría el tiempo de reacción, con un enlentecimiento de los sujetos alcohólicos frente a controles al presionar un botón en la presentación de los estímulos.

Las claves contextuales asociadas al alcohol han sido incluidas en varios estudios bajo el paradigma de Stop para observar el nivel de interferencia producido por la presencia de claves asociadas al alcohol (bajo distintas modalidades: ej categorías semánticas), empeorando el rendimiento en la tarea, es decir, la inhibición de la respuesta. Así, en el estudio de Noel (2007) se hipotetizó que los alcohólicos mostrarían una mayor desinhibición cognitiva al asociar la respuesta a suprimir con información relacionada con el alcohol, en una variante de la tarea go/no go que llamaron “*alcohol shifting task*”, que requería una respuesta motora frente a estímulos diana y su retención ante estímulos distractores. En ocasiones, las palabras asociadas al alcohol indicaban una respuesta “Go” (dianas) y las neutras “No Go” (distractoras) y en otras, al revés. Los autores hallaron un mayor déficit de la respuesta motora predominante en los sujetos alcohólicos, reflejado tanto por incrementos en el tiempo de reacción como por mayores tasas de errores de comisión y omisión ante las palabras relacionadas al alcohol. Según Noel y colaboradores (2007), la mayor impulsividad de los alcohólicos al procesar las claves contextuales de alcohol sugiere que la activación de representaciones semánticas asociadas a una categoría ocurre a un nivel anormalmente alto, consistente con la teoría de incentivo motivacional de Robinson y Berridge (1993). Otros estudios hallaron resultados similares. Por ejemplo, el estudio de Zack (2011) con una tarea modificada de la señal de stop MSST, examinó los efectos subjetivos del estrés, pistas asociadas al alcohol y la administración de alcohol en sujetos con problemas de consumo, con el fin de observar cómo estos factores influyen la respuesta psicomotora y el control inhibitorio. Observaron que la saliencia de estímulos elicitanes altera fiablemente la eficiencia de los procesos Stop y Go en sujetos para los que estos estímulos tienen alto valor de incentivo, encontrando tiempos de reacción más lentos Go y SSRT ante palabras relacionadas con el alcohol. El dato es interpretado como una mayor necesidad de recursos cognitivos en el procesamiento de los estímulos salientes. Según los autores, la saliencia no lleva directamente a una pérdida de control a los estímulos asociados al alcohol, sino a una predisposición a respuestas que el individuo normalmente inhibiría. Por otro lado, la impulsividad como rasgo se asoció a mayor dependencia del alcohol y esta última se relacionó con un peor control inhibitorio en la presencia de palabras de alcohol en el estudio de Zack (2011). También se ha observado que la impulsividad motora (evaluada por escalas de medición de la impulsividad) podría predecir el incremento en el craving inducido por claves contextuales asociadas al alcohol, que aparece como más acusado en sujetos con una respuesta de inhibición (SSRT) menos efectiva (Papachristou et al., 2013). Así, parece que la saliencia del incentivo, junto a motivación apetitiva e inhibición comportamental, pertenecería a un circuito neural común, posiblemente comprometido en los individuos dependientes del alcohol.

En resumen, en las adicciones, la alteración inhibitoria es una característica central, incluye cierta dispersión de resultados, pero en esencia parece que las personas dependientes cuando se

encuentran en un contexto en el que hay claves asociadas al consumo, tienen más dificultad para llevar a cabo procesos de inhibición motora, pudiendo desencadenar en la conducta de consumo y dificultar el proceso de recuperación en las intervenciones terapéuticas.

1.7.4 Recuperación de funciones cognitivas

A pesar de la extensa evidencia sobre los procesos cognitivos alterados a lo largo del proceso de dependencia, el daño cognitivo parece difuso y los dominios cognitivos más vulnerables a los efectos tóxicos del alcohol, así como su tiempo de recuperación quedan todavía por estudiar. El daño en funciones ejecutivas como el control inhibitorio, la atención y capacidad de recuperación de la memoria se asocian a una mayor vulnerabilidad para recaídas y fracaso en las terapias rehabilitadoras. Sin embargo, periodos largos de abstinencia parecen mostrar una tendencia a la normalización de la mayor parte de funciones cognitivas (Corral-Varela & Cadaveira, 2002; Parsons & Nixon, 1993; Stavro et al., 2013). Loeber y colaboradores (2010) reportaron mejora de funciones atencionales y ejecutivas tras tres meses de tratamiento de desintoxicación. Mientras que sujetos con una abstinencia superior a seis meses mostraron un rendimiento comparable o similar al de personas sanas en pruebas de inhibición y flexibilidad, entre otras, aunque no se observó lo mismo para personas que en ese mismo tiempo tuvieron alguna recaída (Pitel et al., 2009). Este tipo de variables como la tasa de recaídas o la presencia de comorbilidades, incluso los factores de personalidad se asocian con la posible recuperación de funciones ejecutivas (Ando et al., 2012). Es más, un perfil de personalidad adaptativa, con un manejo adecuado del estrés y estrategias de afrontamiento adaptativas podrían compensar los problemas en la toma de decisión y permitir una abstinencia mantenida a largo plazo (Ando et al., 2012). Otras funciones cognitivas que han presentado mejoría con la abstinencia a largo plazo han sido las habilidades visuoespaciales, la memoria episódica y la operativa (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014), aunque se observa un daño persistente en memoria a corto plazo y capacidad de aprendizaje (Sachdeva et al., 2016).

Por otro lado, el rendimiento adecuado o similar al de personas sanas en pruebas neuropsicológicas puede asociarse en ocasiones a mecanismos compensatorios en la activación de circuitos cerebrales de los pacientes dependientes, indicando un posible mayor esfuerzo o mayor demanda de recursos cognitivos para llevar a cabo la tarea. Las pruebas de neuroimagen y psicofisiológicas permitirían describir las distinciones neurofuncionales entre individuos con la patología adictiva y sin ella. Se han encontrado evidencias a este respecto, por ejemplo mediante estudios de neuroimagen con RMf, en los que se halló una mayor activación de áreas frontales implicadas en una tarea de toma de decisiones (Gilman et al., 2010), o de áreas frontales y cerebelares en una tarea verbal memoria operativa (Desmond et al., 2003), a pesar de observarse un rendimiento conductual normal, indicando la presencia de estos mecanismos compensatorios en la realización de operaciones cognitivas.

1.8 Alteraciones neuroanatómicas y funcionales del cerebro en la dependencia por el alcohol

Los principales efectos del alcohol en el organismo se producen sobre el cerebro, afectando tanto a la estructura como a su función. Los estudios de neuroimagen y neurofisiológicos, mediante diferentes técnicas como la resonancia magnética funcional o el electroencefalograma, permiten observar los cambios estructurales y funcionales del cerebro, algunos de los cuales se comentan a continuación:

1.8.1 Daños estructurales asociados al consumo de alcohol

Hay bastante consenso en cuanto a las alteraciones estructurales que se presentan a lo largo de la dependencia por el alcohol, encontrándose por lo general a nivel cortical y subcortical en áreas frontales, cuerpo calloso, tálamo, hipotálamo y subtálamo, así como regiones límbicas y del cerebelo (Chanraud et al., 2007; Pfefferbaum, Adalsteinsson, & Sullivan, 2006; J. Wang, Fan, Dong, Ma, Ma, Niu, et al., 2016; Zahr, 2014), que como ya se ha visto son áreas intensamente implicadas en la adicción. Este daño en diversas estructuras cerebrales se puede encontrar tanto en consecuencias más severas de la dependencia, como en el consumo prolongado sin complicaciones neurológicas o incluso en adolescentes y jóvenes con problemas derivados del uso del alcohol. Así, en pacientes con el síndrome de Korsakoff, el efecto neurotóxico y neurodegenerativo del alcohol se asocia a atrofia cerebral y pérdidas en el volumen de sustancia gris en áreas del diencefalo, hipocampo y la corteza orbito-frontal (Zahr, 2014). En individuos con dependencia por el alcohol, sin complicaciones neurológicas, se encuentran menores volúmenes de materia gris en áreas frontales mediales y parieto-occipitales, que además se relacionan con la probabilidad de presentar recaídas (Rando et al., 2011). Es más, las pérdidas de volumen de materia gris en áreas frontales se asocian a una mayor impulsividad en estos pacientes (Wang, Fan, Dong, Ma, Ma, Niu, et al., 2016) y a alteraciones en la toma de decisiones en una tarea de recompensa (Tanabe et al., 2009). En cuanto a los efectos del consumo en jóvenes con trastornos derivados del uso del alcohol, también se muestran consistentes reducciones de la materia gris en áreas hipocampales, así como en áreas prefrontales, potencialmente asociadas a problemas cognitivos de aprendizaje y memoria (Welch, Carson, & Lawrie, 2013).

1.8.2 Daños funcionales asociados al alcohol

Se conoce que el alcohol afecta a la óptima comunicación cerebral, tanto en estado de reposo cerebral, como en estado activo, ya sea bajo administración aguda de la sustancia o como consecuencia de diferentes patrones de consumo (*binge*, *heavy-drinking* o dependencia) (Chanraud & Sullivan, 2014; Kamarajan & Porjesz, 2015). El estudio de la funcionalidad del cerebro se puede realizar mediante técnicas de neuroimagen (como Rmf) que permiten conocer

las bases estructurales y funcionales dañadas por la dependencia, así como por medio de técnicas psicofisiológicas (sobre todo EEG o MEG), que permiten una minuciosa caracterización de los procesos cognitivos y de activación neural.

1.8.2.1 Estudios de Rmf

El alcoholismo ha sido asociado a pérdidas de volumen de sustancia blanca, sobre todo en áreas prefrontales, afectando a la conectividad con otras áreas (Chanraud et al., 2007; Pfefferbaum et al., 1995; Wang, Fan, Dong, Ma, Ma, Dong, et al., 2016). Además de la alteración de la óptima comunicación entre regiones cerebrales, los estudios de neuroimagen han permitido observar cambios en la actividad del cerebro de los pacientes dependientes del alcohol. Resultan de especial relevancia aquellos centrados en aspectos cognitivos y motivacionales relevantes de la adicción y mediadores de los procesos de recaída, como son el sistema motivacional de recompensa, el control atencional, de la conducta (motora) y de toma de decisiones, entre otros (Franken et al., 2007; Gilman et al., 2010; Heinz, Beck, Grusser, et al., 2009; Makris et al., 2008; Sjoerds et al., 2017; Sjoerds, van den Brink, Beekman, Penninx, & Veltman, 2014; Wrase et al., 2008).

El alcohol afecta a la activación cerebral tanto en estado de reposo como activo, viéndose cambios dinámicos en diversas regiones, bajo diferentes usos del alcohol. Es decir, tanto su administración aguda como el efecto del consumo continuado se asocian a una afectación de la funcionalidad cerebral. Por un lado, en estado de reposo cerebral, se observa un efecto agudo del alcohol en la reducción de la señal BOLD (Rmf) en áreas de la corteza sub-callosa, posiblemente asociada a cambios en el estado afectivo; y en regiones temporales (corteza temporal fusiforme y el giro temporal inferior), que podrían indicar alteraciones en procesos de integración perceptiva (Spagnolli et al., 2013).

Por otro lado, en tareas atencionales duales, empleando un paradigma de *flanker* y distracción atencional, cuando se emplean estímulos asociados al alcohol (Field et al., 2009), dosis bajas de alcohol en participantes con un patrón de consumo moderado-alto, se asociaron a cambios en los tiempos de respuesta en presencia de imágenes de alcohol y aumentó la actividad evocada por ellas en regiones medias hipotalámicas, bajo la condición de carga cognitiva baja. En la condición de alta carga cognitiva, el alcohol se asoció a una actividad mayor en área lateral hipotalámica y menor en áreas frontales motoras. A dosis altas de alcohol, los sujetos no mostraron los mismos cambios, sin embargo, se asociaron a una reducción en el rendimiento global bajo cuando la carga cognitiva era alta. Los autores interpretaron estos datos como indicadores de una relación entre la administración a dosis bajas de alcohol y el sesgo atencional a estímulos relacionados con la sustancia, siendo un efecto mediado por áreas subcorticales hipotalámicas implicadas en el *arousal* y atribución de saliencia (Field et al., 2009).

Diferenciando entre consumidores *light* (consumo bajo-moderado) y *heavy-drinkers* (consumo alto e intenso), se encontraron respuestas amplificadas BOLD ante estímulos visuales asociados al alcohol, en áreas de la ínsula y estriado ventral en los individuos con el patrón de consumo *heavy-drinking* (Ihssen, Cox, Wiggett, Fadardi, & Linden, 2011). Se trata de áreas estrechamente relacionadas con los mecanismos apetitivos activados por la sustancia y de saliencia de incentivo (Koob & Volkow, 2016; Olney, Warlow, Naffziger, & Berridge, 2018). Además, los consumidores *heavy-drinkers* mostraron una reducción en la respuesta a estímulos relacionados con objetivos vitales (económicos, relaciones interpersonales o educación) y otros estímulos apetitivos, en áreas frontales y de la corteza cingulada, sugiriendo mayores dificultades en encontrar alternativas de reforzamiento sociales y deseables. En personas con dependencia por el alcohol, la exposición a claves contextuales asociadas al alcohol aumenta la actividad en áreas de la corteza prefrontal dorsolateral y el tálamo anterior, asociadas a la atención, regulación emocional, y el comportamiento dirigido por la motivación (George et al., 2001). Es más, imágenes relacionadas con la sustancia parecen activar áreas como putamen, cíngulo anterior y regiones prefrontales mediales en el mismo tipo de individuos, indicando una relación con el incremento de la saliencia y el valor motivacional del alcohol y los estímulos asociados (Grusser et al., 2004). Estudios más recientes (Huang et al., 2018) han encontrado un incremento de la señal BOLD (Rmf) en la corteza cingulada anterior dorsal y perigenual, la corteza cingulada posterior, el núcleo accumbens, y la amígdala en presencia de claves contextuales asociadas al alcohol. La activación en estas áreas se asociaría procesos de evaluación y asignación de valencia, saliencia de incentivo y *craving* (Huang et al., 2018; Koob & Volkow, 2016).

En cuanto a procesos ejecutivos, la dependencia por el alcohol se asocia a un desbalance entre las conductas dirigidas por objetivos y las automatizadas (hábitos), lo que parece estar en relación con el incremento en el reclutamiento de áreas implicadas en el aprendizaje de hábitos (putamen posterior) al mismo tiempo que una disminución en la implicación de áreas relacionadas con acciones dirigidas por objetivos, como la corteza prefrontal ventromedial y el putamen anterior (Sjoerds et al., 2013). Es más, durante una tarea inhibitoria Stop (motora) los pacientes dependientes del alcohol muestran una activación incrementada en el putamen y el tálamo, junto a una hipoactividad en el área motora suplementaria, datos posiblemente asociados al cambio desde áreas corticales a subcorticales en procesos ejecutivos como la inhibición de la respuesta (Sjoerds et al., 2014). Los procesos de inhibición también han sido asociados a una menor conectividad entre áreas prefrontales (ínsula anterior, cíngulo anterior y corteza prefrontal medial) y áreas estriales (putamen), a medida que incrementa la gravedad de la dependencia por el alcohol (Courtney, Ghahremani, & Ray, 2013), posiblemente indicando ese cambio hacia las conductas automatizadas.

En conjunto, estos datos indican un efecto de estímulos asociados al alcohol en áreas cerebrales relacionados con la activación de mecanismos apetitivos, evaluación subjetiva y saliencia de incentivo, tanto en etapas tempranas del consumo como en la dependencia. Es más, en la dependencia se observa una afectación de regiones asociadas con procesos de regulación emocional y toma de decisión en presencia de claves contextuales asociadas a la sustancia. Por último, los resultados de neuroimagen funcional han mostrado un posible desbalance entre áreas que regulan la conducta dirigida a objetivos y áreas relacionadas con conductas automatizadas, posiblemente reflejando las dificultades en el control ejecutivo y la facilitación de conductas compulsivas de búsqueda y consumo en la dependencia.

1.8.2.2 Estudios psicofisiológicos EEG/MEG

1.8.2.2.1 Potenciales evento-relacionados (PERs)

Los correlatos neurofisiológicos de los procesos cognitivos implicados en la adicción al alcohol han sido evaluados en una gran variedad de estudios de PERs, encontrándose cambios en la amplitud y latencia de componentes tempranos como P100 (Cadaveira, Roso, Grau, & Sanchez-Turet, 1992) relacionado con el procesamiento perceptivo y visual automático, en N100 y P200, posiblemente implicados en el procesamiento atencional temprano y del valor emocional o motivacional del estímulo, o en el componente N200, relacionado con la monitorización e inhibición de la conducta automática en la detección de novedades en el contexto (Dickter et al., 2014; Fein & Andrew, 2011; Pandey et al., 2012). En general, estos componentes presentan una amplitud más baja, indicando una menor eficiencia de los procesos perceptivos y atencionales tempranos, así como inhibitorios. En cambio su latencia no se ve siempre afectada, aunque en ocasiones presenta un incremento, indicando una posible ralentización del proceso (Kamarajan, Pandey, Chorlian, Manz, Stimus, Anokhin, et al., 2015). Pero donde hay hallazgos más consistentes es en el componente P300, reflejando procesos de clasificación estimular, distribución de recursos atencionales, actualización del contexto y memoria operativa, así como procesos inhibitorios (Bartholow, Lust, & Tragesser, 2010; Bartholow et al., 2003; Fein & Chang, 2006; Kamarajan, Pandey, Chorlian, Manz, Stimus, Bauer, et al., 2015; Kamarajan et al., 2005; Porjesz & Rangaswamy, 2007).

P300 es normalmente evaluado bajo el paradigma *oddball*, donde estímulos diana infrecuentes y estímulos diana frecuentes son presentados, en ocasiones con un tercer estímulo infrecuente distractor añadido (paradigma *oddball* novedoso) (Luck et al, 2005), aunque también es observado bajo paradigmas de inhibición como Go/No Go y Stop. Se puede dividir en dos subsistemas/subcomponentes, P3a, que podría indicar orientación hacia el estímulo, distribución de recursos y procesos atencionales tempranos, potenciado por estímulos distractores y P3b, que se asocia a la categorización del estímulo (evento) y actualización del contexto, potenciado por la diana (Luck et al, 2005). Otro proceso importante evaluado por P300 es el control atencional

inhibitorio (la capacidad para ignorar información irrelevante o estímulos distractores y prestar atención a las dianas) y atención sostenida (Polich, 2007). Los orígenes neurales de P300 son frontales, frontocentrales y parietales. Hay una subdivisión para sus subcomponentes, P3a (más frontal) y P3b (más parietal)(Polich, 2007; Polich & Criado, 2006).

En la dependencia por el alcohol, se observan menores amplitudes N100 y P300 en una tarea de *oddball*(Cohen, Ji, Chorlian, Begleiter, & Porjesz, 2002) . Los efectos a corto plazo del consumo de alcohol también han sido evidenciados, así como de un consumo habitual de tipo *binge*. Así, en una tarea *oddball* auditiva, los efectos agudos del alcohol se asociaron a menores amplitudes N100, MMN y P3a, relacionados con procesos atencionales tempranos y de detección de estímulos relevantes (Kahkonen, 2005). Además, el patrón de consumo *binge drinking* parece afectar a procesos atencionales indexados en tareas de tipo *oddball* visuales, observándose menores amplitudes y mayores latencias en la mayoría de componentes tempranos asociados a procesos perceptivos y atencionales automáticos (P100, N100) y en componentes más tardíos relacionados con la atención voluntaria dirigida a estímulos relevantes (P200, P3b), en una tarea de detección de caras (Maurage et al., 2012).

Bajo tareas de inhibición motora, del tipo Go/No Go, los individuos con un problema derivado del uso de alcohol muestran diferencias en el componente N200 (Luijten et al., 2014; Pandey et al., 2012) y un decremento en la amplitud P300 durante condiciones de Go y No Go (Cohen, Porjesz, Begleiter, & Wang, 1997; Kamarajan et al., 2005), considerando el componente P3 asociado a la respuesta No Go como un posible biomarcador de alcoholismo (Kamarajan et al., 2005). Es más, el componente P300 bajo la tarea Go/No Go ha sido propuesto como un posible marcador del control inhibitorio en jóvenes con antecedentes de alcoholismo en familiares de primer grado en un estudio realizado por nuestro grupo (Dominguez-Centeno et al., 2018). Incluso bebedores sociales con un alto consumo muestran una demora en la latencia del componente P300 en la condición No Go (Petit, Kornreich, Noel, Verbanck, & Campanella, 2012) y una menor amplitud en N200 y P300 en la misma condición (Oddy & Barry, 2009).

También existen estudios que han observado cambios en el componente N400, relacionado con procesos semánticos, observándose decrementos en la amplitud y demora de la latencia en pacientes dependientes del alcohol (Ceballos, Houston, Smith, Bauer, & Taylor, 2005; Ceballos, Nixon, Phillips, & Tivis, 2003; Marinkovic, Rosen, Cox, & Hagler, 2014; Nixon, Tivis, Ceballos, Varner, & Rohrbaugh, 2002; Roopesh et al., 2010), posiblemente indicando dificultades en el procesamiento léxico y semántico.

La idoneidad del estudio de PERs durante tareas de tipo léxico tiene que ver con los componentes que se pueden obtener durante la decisión léxica. Aparecen algunos de los componentes tempranos mencionados como N100/P100, relacionados con procesos visuales y perceptivos del estímulo, N170 o N200 y P200, componentes que reflejarían el inicio del acceso

al léxico, procesos ortográficos y fonológicos, sensibles a la frecuencia léxica y al número de vecinos asociados (Hauk, Coutout, Holden, & Chen, 2012; Hauk & Pulvermuller, 2004; Rabovsky, Sommer, & Abdel Rahman, 2012), así como a las características semánticas del estímulo, aunque esto último ha sido evidenciado en menor medida (Proverbio, Vecchi, & Zani, 2004; Rabovsky et al., 2012; Taler, Kousaie, & Lopez Zunini, 2013). En la ventana temporal de 300 a 600 ms, aparece N400, indicativo de composición y/o integración semántica y procesos supraléxicos, siendo sensible a diferentes factores, entre los que destaca la lexicalidad, la frecuencia, o el contenido semántico (Borovsky, Elman, & Kutas, 2012; Coch, Bares, & Landers, 2013; Kutas & Federmeier, 2011; Laszlo & Plaut, 2012). Además, el componente N400 también podría reflejar procesos post-léxicos y de formación de memoria implícita (Almeida & Poeppel, 2013; Stuellein, Radach, Jacobs, & Hofmann, 2016). Este es generalmente obtenido bajo paradigmas léxicos y semánticos, como en tareas de decisión léxica, que implican el proceso de clasificación del estímulo como una palabra real o una no-palabra. Aunque a simple vista se trata de una tarea sencilla, lo cierto es, además de las variables mencionadas antes, las connotaciones emocionales, considerando la valencia o el *arousal* estimular, pueden dificultarla. En este sentido, los estudios de PERs bajo tareas léxicas que incluyen un componente afectivo, muestran resultados algo heterogéneos, aunque apuntan a la existencia de mayores amplitudes de componentes tempranos como P100, N100/N170, P200 (Kissler & Koessler, 2011; Mendez-Bertolo, Pozo, & Hinojosa, 2011; Palazova, Sommer, & Schacht, 2013; Trauer, Kotz, & Muller, 2015; Wang, Bastiaansen, Yang, & Hagoort, 2013) y más tardíos como el componente positivo tardío (*late positive component- LPC*) ante palabras con contenido emocional. Además también parece que existen diferencias en relación con la valencia positiva o negativa de los estímulos y el *arousal* inducido (Briesemeister, Kuchinke, & Jacobs, 2014; Citron, Weekes, & Ferstl, 2013; Imbir, Spustek, & Zygierevicz, 2016; Kissler & Herbert, 2013; Palazova, Mantwill, Sommer, & Schacht, 2011; Recio, Conrad, Hansen, & Jacobs, 2014; Yao et al., 2016). En la misma línea, las palabras con contenido emocional parecen inducir una menor amplitud en N400, indicando así una posible facilitación en su procesamiento (Martin-Loeches et al., 2012; Trauer et al., 2015; Wang et al., 2013), aunque algunos estudios reportan resultados diferentes (Ding, Wang, & Yang, 2016; Imbir et al., 2016; Kissler & Koessler, 2011).

A nuestro conocimiento, actualmente no se disponen de investigaciones enfocadas en el procesamiento léxico de palabras relacionadas con el alcohol y la actividad psicofisiológica subyacente en individuos dependientes, aunque existen algunos trabajos relacionados con este campo. Por un lado, se ha observado una influencia (negativa) de la administración aguda del alcohol en consumidores sociales, en la actividad electromagnética (MEG) evocada bajo una tarea léxica (Marinkovic et al., 2014). Los autores encontraron atenuaciones en la amplitud de componentes tempranos y un incremento en la de N400 a palabras con contenido real, dato

interpretado como indicativo de la dificultad del acceso semántico bajo los efectos del alcohol. Por otro lado, estudios que han evaluado la actividad cerebral asociada a estímulos léxicos relacionados con el alcohol en individuos dependientes, hallaron mayores amplitudes PER ante palabras relacionadas con la sustancia frente a palabras de contenido neutro, bajo paradigmas como la tarea de Stroop modificada (Bailey & Bartholow, 2016) u oddball visual (Hansenne, Olin, Pinto, Pitchot, & Ansseau, 2003), entre otros (M. J. Herrmann et al., 2000).

Así, algunos de los objetivos del presente trabajo son caracterizar por un lado la actividad cerebral subyacente a los procesos inhibitorios (Stop) y por otro lado, observar el procesamiento cognitivo complejo subyacente a la tarea de decisión léxica y la influencia del contenido (afectivo/motivacional) en el procesamiento de palabras relacionadas con el alcohol para los pacientes alcohólicos en comparación con individuos sanos.

1.8.2.2.2 Oscilaciones cerebrales

También se han observado diferencias frente a los sujetos sanos en los sistemas de oscilación eléctrica cerebral, como disminuciones en la potencia de bandas de frecuencias lentas y aumentos en las frecuencias altas, aunque los resultados de los distintos estudios pueden diferir (Kahkonen et al., 2005; Krause et al., 2002; Coutin-Churchman, Moreno, Anez, & Vergara, 2006; Gilmore & Fein, 2012).

Oscilaciones cerebrales en estado de reposo

Estudiando el efecto agudo de la administración de alcohol en sujetos sanos, Cohen y colaboradores (1993) encontraron un incremento en la potencia espectral de alfa en electrodos frontales y centrales, indicando una respuesta diferencial de regiones corticales y oscilaciones cerebrales al alcohol. El aumento en las ondas alfa fue hallado también un estudio posterior, junto a un incremento en beta y disminuciones en las bandas lentas delta y theta (Sanz-Martin, Guevara, Amezcua, Santana, & Hernandez-Gonzalez, 2011). En MEG se observó el mismo efecto para alfa, a la vez que un incremento en beta en regiones parieto-occipitales, sobre todo en la condición de ojos cerrados (Rosen et al., 2014). No obstante, en el estudio de Nikulin y colaboradores (2005), se encontró un incremento en alfa, aunque una disminución en las ondas rápidas beta, contrario a los resultados anteriores. A pesar de este posible desacuerdo sobre los efectos agudos del alcohol en la actividad en reposo en cuanto a beta, lo cierto es que su incremento se observa también con su consumo habitual, en patrones de tipo *binge* o en individuos dependientes (Rangaswamy & Porjesz, 2014). Así, se observa un incremento en las ondas beta en individuos con diferentes patrones de consumo. Así, el patrón de consumo *binge* de esta sustancia se asocia a aumentos en la actividad beta y en ondas más lentas (Courtney & Polich, 2010; Lopez-Caneda et al., 2017). Estos datos han sido interpretados como reflejas de un aumento en la excitabilidad cortical, así como de posibles dificultades en la capacidad de procesamiento de la información en el consumo *binge* de alcohol. Los cambios en la actividad

beta se asocian a mecanismos de activación/desactivación cortical y se han sugerido como biomarcadores de la inhibición gabaérgica in vivo (Ronnqvist, McAllister, Woodhall, Stanford, & Hall, 2013). Es más, el principal efecto del alcohol es probablemente producido vía potenciación de transmisión en receptores GABA_A potenciando el flujo de Cl⁻ y suprime mecanismos excitatorios vía inhibición de captación Ca²⁺ estimulado por NDMA (Nevo & Hamon, 1995).

Es más, la presencia de un aumento en los ritmos beta también ha sido observada en hijos de padres con una dependencia por el alcohol (Rangaswamy et al., 2004) y ha sido propuesta como endofenotipo, relacionándose con la alteración del gen GABRA2, que regula el receptor GABA_A y que subyace a la desinhibición del sistema nervioso central (Edenberg et al., 2004; Porjesz et al., 2002). Así, GABRA2 podría influenciar la susceptibilidad a la dependencia por el alcohol, modulando el nivel de excitabilidad neural (Porjesz & Rangaswamy, 2007).

En el estudio de EEG de pacientes dependientes del alcohol, se ha visto disminuida la potencia de ondas delta, theta y alfa (Coutin-Churchman, Moreno, Anez, & Vergara, 2006; Tcheslavski & Gonen, 2012) y un aumento en las ondas beta (Costa & Bauer, 1997; Herrera-Diaz et al., 2016; Huang et al., 2018; Kaplan, Glueck, Hesselbrock, & Reed, 1985; Rangaswamy et al., 2002). Sin embargo, delta se ve también aumentada en uno de los estudios (Kaplan et al., 1985), al igual que theta (Rangaswamy et al., 2003). En este último estudio, el incremento en theta fue interpretado como una deficiencia en la capacidad de procesamiento de la información del sistema nervioso central. Aunque los cambios observados en las bandas delta y theta son todavía inconclusos, mostrándose tanto aumentos como disminuciones en su potencia en individuos con dependencia por el alcohol. No obstante, la actividad en theta sí se ha asociada a genes implicados en mecanismos de inhibición neural, concretamente al gen CHRM2, que regula receptores colinérgicos muscarínicos (Porjesz & Rangaswamy, 2007).

En general, la disminución en la potencia de bandas lentas se ha sugerido como indicadora de atrofia o daño cerebral crónico, mientras que el incremento en las bandas rápidas se ha asociado a variables como la historia familiar de alcoholismo (Rangaswamy & Porjesz, 2014). Beta se ha asociado a mecanismos de inhibición y su alteración se relaciona con un correlato funcional de la alteración prefrontal (Rangaswamy & Porjesz, 2014). Su incremento en la dependencia por el alcohol, sugiere, según los diferentes estudios, un estado de hiperexcitabilidad cortical y desinhibición cortical (Naim-Feil et al., 2015) y podría relacionarse con las recaídas (Bauer, 2001).

Oscilaciones relacionadas a eventos. Estado activo (tareas)

La sincronización de ondas cerebrales bajo los efectos agudos del alcohol también ha sido examinada durante la realización de tareas, viéndose algunas alteraciones en durante la ejecución de diferentes tareas cognitivas. Por ejemplo, durante una tarea de memoria auditiva, se observó disminución en la sincronización relacionada a eventos en las bandas de frecuencias

lentas, (Krause et al., 2002). La administración del alcohol alteró los procesos tempranos de codificación auditiva e incrementó las respuestas tardías durante los procesos de recuperación de la información, medidas a través de la desincronización relacionada a eventos (DRE). La desincronización relacionada a eventos es el decremento fásico relativo en la amplitud de una banda de frecuencia, en cambio, la sincronización relacionada a un evento, denota el incremento fásico relativo en la amplitud. Estos datos indicarían, según los autores, un efecto desorganizador del alcohol sobre los sistemas de oscilación eléctrica cerebral en los rangos de frecuencia theta y alfa durante la tarea realizada (Krause et al., 2002).

También en consumidores sociales, en tareas cognitivas de atención y control de la interferencia, usando el paradigma Stroop, se encontró, usando MEG, que el efecto agudo del alcohol atenuó la potencia de la banda de frecuencia theta en la red ejecutiva (corteza cingulada anterior; áreas fronto-parietales)(Kovacevic et al., 2012). Los tiempos de reacción fueron más lentos y se asociaron a la reducción theta estimada en el córtex cingulado anterior, sugiriendo una alteración en los procesos de preparación motora y ejecución. Los autores (Kovacevic et al, 2012) interpretaron estos datos como indicadores de un déficit de los procesos ejecutivos de arriba-abajo, posiblemente relacionados con problemas de autocontrol en el consumo de alcohol.

En cuanto la dependencia por el alcohol, Gilmore y Fein (2012), durante una tarea de *oddball* visual, aplicaron un análisis de frecuencia temporal al estímulo diana para comparar la actividad theta evocada por el estímulo (*stimulus-locked*) y la inducida (sincronización relacionada al evento-SRE) en personas con abstinencia a largo plazo, abstinencia reciente (6-15 semanas) y no dependientes. Los resultados de este estudio permitieron observar tanto una reducción en la actividad theta evocada, como un incremento en theta inducida en individuos dependientes del alcohol, tanto en periodos cortos como largos de abstinencia, frente a los controles sanos. Además, los autores encuentran una relación entre el incremento en la potencia de theta inducida y un aumento en la carga de memoria operativa y de recursos atencionales. Esto podría reflejar la existencia de un mecanismo compensatorio en los individuos dependientes del alcohol, que necesitarían una mayor implicación de recursos atencionales y de memoria operativa con el fin de llegar a un rendimiento óptimo en la tarea. Theta inducida podría constituirse como un posible biomarcador del efecto del abuso crónico del alcohol en el cerebro, un efecto negativo que se podría recuperar, al menos en parte, con la abstinencia prolongada (Andrew & Fein, 2010; Gilmore & Fein, 2012).

En resumen, el efecto del alcohol (a corto y largo plazo) en la actividad rítmica del cerebro, tanto en estado de reposo como durante tareas cognitivas parece ser evidente a lo largo de estos estudios. Así, a pesar de cierta disparidad de resultados, el efecto crónico del alcohol puede relacionarse con una afectación de los ritmos lentos y rápidos cerebrales, implicando cambios

tanto en los sistemas basales de activación, como durante diversas operaciones cognitivas, relacionadas con el desarrollo y mantenimiento de la dependencia. Sin embargo, se necesitan más investigaciones que clarifiquen el alcance de la alteración en las distintas bandas de frecuencia y sus consecuencias en la dependencia por el alcohol.

1.8.3 Conectividad funcional en la dependencia por el alcohol

El estudio de la conectividad funcional cerebral resulta una herramienta útil para determinar alteraciones en diversas patologías psiquiátricas y/o neurológicas (Ahmadlou & Adeli, 2011; Tomasi, Shokri-Kojori, & Volkow, 2016a). La mínima disrupción de la conectividad funcional puede ser significativa para la interacción de circuitos reguladores de procesos atencionales, ejecutivos y de recompensa (Park et al., 2010). En la investigación sobre el efecto del alcohol en la conectividad cerebral, disponemos de una serie de estudios que utilizan distintas técnicas, en su mayoría de RMf (resonancia magnética funcional) (Beck et al., 2012; Bogg, Fukunaga, Finn, & Brown, 2012; Chanraud et al., 2007; Li, Luo, Yan, Bergquist, & Sinha, 2009; Morris et al., 2016; Park et al., 2010; Schulte, Muller-Oehring, Sullivan, & Pfefferbaum, 2012; Shokri-Kojori et al., 2017; Sullivan et al., 2013; Wang, Fan, Dong, Ma, Ma, Niu, et al., 2016) siendo un número reducido de estudios los que utilizan EEG o MEG (Bae, Yoo, Lee, & Kim, 2017; Cao, Wu, Li, Xiang, & Chen, 2014; Correias et al., 2016; Coullaut-Valera et al., 2014; de Bruin et al., 2004; Ehlers, Wills, & Havstad, 2012; Herrera-Diaz et al., 2016; Sanz-Martin et al., 2011; Tcheslavski & Gonen, 2012).

1.8.3.1 Conectividad anatómica

Estudios con imágenes por tensor de difusor (siglas en inglés: *Diffusion Tensor Imaging- DTI*) indican que el daño de las fibras de sustancia blanca e integridad del tracto está relacionado con cambios en la conectividad funcional estructural (Sui, Huster, Yu, Segall, & Calhoun, 2013). Se ha observado que el consumo excesivo de alcohol puede afectar negativamente los tractos de materia blanca, impidiendo la rápida transmisión de la información en las redes cerebrales (Schulte, Oberlin, et al., 2012) mostrándose especialmente alterada en el circuito de recompensa (Kuceyeski, Meyerhoff, Durazzo, & Raj, 2013). Los cambios en la conectividad anatómica y funcional pueden estar asociados a la impulsividad presente en las adicciones, hallándose valores reducidos de materia gris y de anisotropía fraccional (medida de la estructura e integridad de la sustancia blanca) en áreas dorsales del cíngulo anterior y posterior y la corteza prefrontal medial y orbito-frontal (Wang, Fan, Dong, Ma, Ma, Dong, et al., 2016). Estas regiones tienen un papel importante en procesos de asignación de valencia a la sustancia, control ejecutivo y evaluación de los resultados (Koob & Volkow, 2016).

En cuanto a los procesos cognitivos afectados, pacientes con dependencia por el alcohol muestran una reducción en la integridad de fibras de sustancia blanca y una activación

prefrontal incrementada durante tareas de flexibilidad cognitiva, pudiendo indicar la existencia de mecanismos compensatorios para alcanzar un rendimiento óptimo (Jansen et al., 2015).

En individuos con historia familiar positiva de alcoholismo se observa una conectividad funcional reducida entre áreas anteriores prefrontales y áreas contralaterales del cerebelo, que correlaciona con una disminución en los valores de anisotropía fraccionada en regiones de la cápsula interna y el fascículo longitudinal superior (Herting, Fair, & Nagel, 2011). Estos datos podrían reflejar un anormal funcionamiento de los circuitos cerebelares y una disrupción en los procesos de control ejecutivo que incrementarían la probabilidad de desarrollar la dependencia en individuos con alta vulnerabilidad. Alteraciones similares en la integridad de la sustancia blanca también se han encontrado en individuos con alto riesgo de dependencia, junto a déficits en el volumen de sustancia blanca en el cuerpo calloso y la corteza orbito-frontal (Seigneurie, Guerin Langlois, & Limosin, 2013). Así como disminuciones de materia gris en los giros frontal, cingular y para-hipocampal, además de la amígdala, tálamo y cerebelo. Estas anomalías estructurales han sido asociadas a mayores niveles de impulsividad y daño ejecutivo, siendo propuestas como posibles marcadores de vulnerabilidad al alcoholismo (Seigneurie et al., 2013).

1.8.3.2 Conectividad funcional y efectiva

Durante el abuso de alcohol, la neuroadaptación de circuitos de recompensa interfiere con la conectividad funcional normal en distintas áreas cerebrales (Park et al., 2010). Los cambios neuroadaptativos consecuentes al consumo crónico de alcohol ocurren en distintas áreas, como el estriado ventral, asociado a la búsqueda del alcohol inducida por claves contextuales, el bucle estriado-pálido-talámico relacionado con la conducta automática y el córtex prefrontal, subyacente a procesos de selección atencional y control ejecutivo de respuesta (Koob y Volkow, 2010).

Los estudios de conectividad funcional realizados con técnicas electrofisiológicas y/o electromagnéticas (EEG/MEG) son relativamente escasos en este campo. Existen varias investigaciones que observan parámetros de coherencia o sincronización en distintas bandas de frecuencia (Cardenas, Price, & Fein, 2018; de Bruin et al., 2004; Ehlers, Wall, Garcia-Andrade, & Phillips, 2001; Huang et al., 2018; Porjesz & Rangaswamy, 2007; Sanz-Martin et al., 2011; Tchesslavski & Gonen, 2012) durante estados cerebrales de reposo u operaciones cognitivas simples (conteo, tareas de repetición) y muy pocas evalúan procesos cognitivos subyacentes a la recaída u otras fases de la adicción al alcohol (Cao et al., 2014; Coullaut-Valera et al., 2014; Kamarajan et al., 2012).

1.8.3.2.1 Estudio de la conectividad del cerebro en estado de reposo

Estudios de Rmf en estado de reposo

El alcohol parece afectar a la conectividad funcional tanto en estado de reposo como de activación, los resultados indican un efecto en las redes intrínsecas (red por defecto) (Chanraud, Pitel, Pfefferbaum, & Sullivan, 2011) ligando el córtex cingulado posterior y el prefrontal medial, normalmente no acoplados durante una tarea, posiblemente a favor de un procesamiento óptimo, pero altamente conectados durante el reposo. Así, los nodos primarios de la red por defecto, como el córtex cingulado posterior (Raichle, 2011), pueden tener un rol en el balance de activación/desactivación en respuesta a demandas de la tarea para maximizar recursos (Tomasi, Ernst, Caparelli, & Chang, 2006). La red por defecto (*default mode network*, *DMN*) es representada principalmente por conexiones entre la corteza cingulada anterior, corteza prefrontal medial, lóbulo parietal inferior, corteza temporal lateral y regiones parahipocampales y de la corteza entorrinal y suele estar activada en estados de reposo cerebral, implicando estados interoceptivos, de pensamientos internos, recuerdos y construcciones semánticas mentales (Raichle, 2011). No obstante, la red por defecto también se ha visto presente en estado activo, bajo determinadas tareas que implican decisiones morales, teoría de la mente, etc. (Van Dijk & Drzezga, 2014). El cambio (o *switch*) entre estados cognitivos (de reposo a activación o de un estado interoceptivo de craving al control cognitivo consciente) puede verse inhabilitado o dañado en los pacientes dependientes del alcohol, habiendo datos que muestran una alteración de la conectividad ínsula-nodos de red de saliencia (parietales, mediales frontales, CCA) en estos sujetos (Sullivan et al., 2013). En individuos con un consumo habitual de sustancias (alcohol y tabaco), se observa una hipoconectividad en áreas del precuneo, giro poscentral, ínsula y corteza visual, posiblemente asociada a una menor sensibilidad o percepción consciente de estados interoceptivos (Vergara, Liu, Claus, Hutchison, & Calhoun, 2016).

En cuanto a los procesos relacionados con la dependencia por el alcohol, pacientes que recaen muestran una menor sincronización en redes de recompensa y ejecutivas, así como visuales, en comparación con pacientes que se mantienen abstinentes. Además, esta menor sincronización en estado de reposo cerebral se asocia a un pobre control inhibitorio en la tarea go/no go afectiva y podría predecir las recaídas (Camchong et al., 2013).

En los últimos años, también ha sido de interés estudiar las características de la red de conectividad en diferentes patologías, entre ellas, la adicción. Así, en pacientes policonsumidores (Wang et al., 2015), con un consumo principal de cocaína, se encontraron mayores niveles de conectividad, menor eficiencia y un índice disminuido de *small-world* de la red cerebral. Los autores interpretaron la alta conectividad como un estado de activación elevado, posiblemente asociado a la facilitación de comportamientos rápidos, semiautomáticos, dirigidos a objetivos relacionados con la sustancia. La baja eficiencia y decremento de *small-*

worldness pudieron reflejar una pérdida de la comunicación interregional normal del cerebro. La tipología *small-world* define el flujo de la información en el cerebro y suele asociarse a una alta eficiencia o comunicación de la red, longitudes de vías características o distancias promedio entre conexiones cortas y un alto nivel de *clustering* o agrupamiento de conexiones, tanto a nivel local (regiones o sub-redes) como global (toda la red de conectividad). Este tipo de comunicación o flujo de la información en la red es esperable en las redes neurales, formando un balance entre recursos locales e interacciones con áreas más distales (Latora & Marchiori, 2001).

Los cambios en características de la red cerebral mediante Rmf también fueron observados en una muestra con pacientes dependientes del alcohol, en la red de ejecución motora (Zhu et al., 2018). Específicamente, se encontró un aumento en la especialización local de la red de ejecución motora (incrementos en el coeficiente de agrupamiento de conexiones y la eficiencia local) así como en el grado de conexiones del cerebelo, en comparación con los controles sanos. El grupo de Sjoerds (2017), sin embargo, no encontró diferencias en parámetros de la red comparando con individuos sanos, aunque sí observaron una relación entre la severidad del consumo y una menor eficiencia global y nivel de agrupamiento promedio de la red; así como una asociación entre la duración de la dependencia y un decremento en la eficiencia, el grado de conexiones que recibe cada región y el nivel de agrupamiento en regiones estriatales. Los datos en su conjunto fueron interpretados como el daño en la red de conectividad cerebral, posiblemente subyacente a los cambios comportamentales asociados a la dependencia (Sjoerds et al., 2017).

En resumen, el estudio de la conectividad en reposo mediante técnicas Rmf ha permitido observar una alteración de redes intrínsecas (la red por defecto) en los pacientes con dependencia por el alcohol, indicando un posible desbalance en los mecanismos de activación/desactivación y en el reclutamiento con mayor coste de recursos energéticos. Además, los individuos con esta patología muestran una conectividad alterada de las redes de recompensa y ejecutiva, posiblemente asociadas a un menor control inhibitorio y a la vulnerabilidad a recaídas. Por último, estudios más recientes confirman la alteración en la comunicación neural, encontrándose cambios en características de eficiencia o agrupamiento de conexiones, tanto a nivel local como global de la red. Sin embargo, para estos últimos datos se necesitan más estudios de replicación que exploren estos parámetros de red, ya que por el momento son escasos y sus resultados difieren ligeramente.

Estudios de EEG o MEG en estado de reposo

Por un lado, el efecto de la administración a corto plazo de alcohol se asocia a una menor sincronización en bandas de frecuencias lentas entre regiones frontales y parietales, en el estudio de Sanz-Martín y colaboradores (2011). Según los autores, la administración de alcohol produce una activación cortical rápida, asociada al incremento en la potencia de ondas alfa y beta, y una

sincronización disminuida en áreas prefrontales y parietales, posiblemente asociadas a estados de activación o alteración de los procesos cognitivos. Sin embargo, Lithari y colaboradores (2012) encontraron los efectos opuestos en una muestra de consumidores sociales, observándose un aumento en la conectividad en las bandas alfa y theta. Los autores también encontraron cambios en la comunicación de la red cerebral, hallando mayores valores de eficiencia global y densidad de conexiones en alfa, así como una menor longitud de la vía característica, tras el consumo reciente de alcohol. Adicionalmente, se vieron mayores densidades de conexiones y una disminución la característica *small-world* de la red para beta, posiblemente refleja de un mayor coste energético en la red.

Por otro lado, en varones con un consumo alto de alcohol (*heavy-drinkers*) se observan mayores niveles de sincronización EEG en las bandas theta y gamma en comparación con consumidores *light*, en estado de reposo con los ojos cerrados (de Bruin et al., 2004). Según los autores, este incremento en la sincronización en bandas lentas y rápidas puede ser indicativo de cambios en la conectividad hipocampal-neocortical. Así, la conectividad funcional puede mostrarse alterada desde etapas tempranas del consumo (de Bruin et al., 2004). En otro estudio de Bruin y colaboradores, con varones y mujeres *heavy-drinkers*, observaron una pérdida de lateralización de la sincronización en las bandas alfa y beta1, en comparación con consumidores *light*, tanto en la actividad EEG en reposo como en una tarea de repetición mental (de Bruin, Stam, Bijl, Verbaten, & Kenemans, 2006). Los autores encontraron además, que los varones con un consumo moderado y alto de esta muestra tuvieron una menor sincronización en beta1 en comparación con los que tenían un bajo consumo de alcohol. La sincronización de alfa y beta estarían relacionadas con procesos de integración dinámica que regulan la activación y desactivación cortical. Por lo tanto, estos datos podrían indicar una alteración en el acoplamiento funcional entre redes cerebrales implicadas en el estado de reposo y tareas activas (de Bruin et al., 2006).

En el caso de la dependencia, se muestra una conectividad funcional distinta frente la población sana, reflejado por estudios de coherencia o sincronización EEG o MEG en reposo, aunque los resultados pueden diferir ligeramente (Kamarajan & Porjesz, 2015). Así, por un lado, en el estudio de Kaplan y colaboradores (1985) se observa un aumento de la coherencia interhemisférica en las bandas delta y beta2 entre la mayoría de regiones cerebrales, aunque una disminución en frecuencias medias (theta, alfa y beta1) entre regiones centro-parietales y frontales, respectivamente. Más tarde, Tchesslvaski y colaboradores (2012) encuentran una reducción en la conectividad funcional, principalmente de ondas lentas, aunque también se observa para alfa2 y beta1, en individuos con dependencia del alcohol. Por otro lado, otras investigaciones muestran incrementos en la coherencia tanto de frecuencias lentas como rápidas (delta, theta, alfa y beta), en individuos dependientes con historia familiar de alcoholismo

(Michael, Mirza, Mukundan, & Channabasavanna, 1993). Estos datos son similares a hallazgos posteriores en dependientes no abstinentes y con largos periodos de abstinencia, observándose incrementos en la coherencia bilateral, interhemisférica y posterior en las bandas alfa 2 y beta 1 y 2 (Winterer et al., 2003).

Un estudio reciente (Cardenas et al., 2018) de la conectividad en reposo muestra un aumento en la coherencia EEG de theta y alfa, así como una disminución en gamma en dependientes del alcohol con largos periodos de abstinencia. Los autores interpretaron el aumento en la conectividad de theta y alfa como indicativos de un aumento en la implicación de procesos de control ejecutivo (*top-down*), mientras que la disminución en gamma podría reflejar la alteración de mecanismos apetitivos (Cardenas et al., 2018). El aumento en la conectividad en la banda theta también es observado en una muestra de policonsumidores, viéndose incrementos en la sincronización entre áreas frontales y posteriores corticales (Coullaut-Valera et al., 2014). El estudio COGA (*Collaborative Studies on Genetics of Alcoholism*) evidencia un aumento en la coherencia de theta en áreas parieto-occipitales relacionado con el gen GABRA2, mientras que su incremento en regiones centro-parietales se ha ligado al gen que regula el receptor colinérgico M2 (CHRM2). Los sistemas gabaérgicos y colinérgicos están implicados en mecanismos inhibitorios a nivel local, afectando por lo tanto a los circuitos de la red neural (Porjesz & Rangaswamy, 2007).

Tomando los datos sobre la conectividad en estado de reposo en conjunto, el efecto del alcohol tanto a corto como a largo plazo medidas como la sincronización o la coherencia en distintas bandas de frecuencias todavía no es claro, al hallarse tanto incrementos como decrementos en los diferentes estudios. No obstante, a nivel general, los individuos con dependencia del alcohol muestran una conectividad diferente de la de participantes sanos en diversas áreas del cerebro, comprobándose tanto en estudios con resonancia magnética funcional como EEG o MEG. También existen datos sobre una posible alteración en las medidas locales y/o globales de la red de conectividad, aunque los estudios disponibles hasta el momento son escasos (Cao et al., 2014; Lithari et al., 2012).

1.8.3.2.2 Estudio de la conectividad del cerebro en tareas activas

Estudios de Rmf bajo tareas cognitivas

Los resultados de investigaciones en conectividad funcional durante estados cerebrales activos revelan alteraciones en la conectividad de la circuitería límbica, prefrontal y de recompensa (mesoencefálica), durante la realización de tareas de control inhibitorio o sesgo atencional de sujetos con dependencia del alcohol (Li et al., 2009; Schulte, Muller-Oehring, et al., 2012).

Así, los efectos del alcoholismo crónico en las redes funcionales asociadas al control inhibitorio fueron evaluados por Schulte colaboradores (2012), durante una tarea de resolución de

conflictos Stroop. Los resultados apuntaron a una mayor dificultad para operaciones simples por parte de los sujetos dependientes del alcohol y un menor nivel de desactivación del córtex cingulado posterior (estructura de la ya mencionada red por defecto), además de un incremento en conectividad desde áreas mesoencefálicas a regiones del estriado y córtex cingulado medio, comparando con controles sanos. Estos datos indicarían una dificultad en la adaptación de la actividad de la red en afrontar las demandas ejecutivas de la tarea por parte de los sujetos dependientes (Schulte et al, 2012). El estudio de Li y colaboradores (2009) realizado a través de RMf y una tarea de Stop, evaluó la respuesta de inhibición, el procesamiento de errores y el ajuste comportamental post error en sujetos dependientes del alcohol en fase de abstinencia. Los participantes alcohólicos mostraron mayores tiempos de reacción durante los ensayos Go y mayor tasa de Stop, además de una menor actividad del córtex prefrontal dorsolateral izquierdo (CPFDL), al comparar tiempos de reacción a la señal de stop (SSRT) breves y largos, asociada a una alteración del control de impulsos. También observaron que a mayor craving, más alterada se ve la actividad del CPFDL. Los sujetos dependientes presentan problemas en el procesamiento de errores y en la detección de cambios contingentes, ligados a una menor activación del córtex orbito-frontal medial (COFm). La toma de riesgo parece ser un proceso menos saliente para estos pacientes, dato reflejado por una menor actividad en regiones parietales bilaterales y estructuras límbicas como la amígdala, durante la condición de riesgo (Li et al, 2009).

El estudio de la conectividad asociada a claves contextuales asociadas al alcohol podría predecir las recaídas en los pacientes alcohólicos. Así, los pacientes que se mantienen abstinentes presentan una mayor conectividad mesencéfalo-amígdala izquierda y mesencéfalo-COF izquierdo durante la presentación de estímulos asociados al alcohol, comparados con los sujetos que recaen (Beck et al, 2012). Además, la recuperación funcional durante la fase de abstinencia puede indicar una mejora de la conectividad estructural y/o funcional, siendo más fuerte en los nodos no afectados, indicando así la posible existencia de redes compensatorias (Park et al., 2010). Los pacientes alcohólicos muestran un incremento en la conectividad desde la raíz cerebelar superior a los nodos de la red de saliencia, incluyendo a estructuras de otras redes, como el córtex lateral y medial frontal, temporal y parietal, extendido a giro angular derecho y fusiforme (Sullivan et al, 2013). Son datos que indican un mecanismo compensatorio, con el fin de llegar a un rendimiento cognitivo óptimo, similar, al de los sujetos sanos.

Por otro lado, el craving inducido por claves contextuales, junto a la condición de estrés, correlaciona con un aumento en la actividad del córtex prefrontal ventromedial y el CCA de pacientes dependientes del alcohol, en fase de abstinencia (4-8 semanas) (Seo et al, 2013). Esta hiperactividad podría ser predictora de las recaídas en el consumo.

Estudios de EEG o MEG bajo tareas cognitivas

En la ejecución de una tarea de memoria operativa, Molnar y colaboradores (2009) encontraron cambios en la conectividad funcional del cerebro bajo la administración aguda de alcohol, concretamente una disminución en la entropía y un aumento en la sincronización generalizada en la banda de frecuencia theta, posiblemente reflejando un mayor esfuerzo cognitivo o incremento en la demanda de la memoria operativa. En un paradigma auditivo, participantes a los que se les ha administrado alcohol muestran reducciones significativas en la sincronización en las bandas de frecuencia delta, theta, alfa, beta y gamma, en presencia de estímulos infrecuentes (Ehlers, Wills, & Havstad 2012). Los datos fueron interpretados como reflejos de un aumento en el nivel de ruido en las interacciones neuromoleculares en el cerebro.

El efecto del consumo habitual del alcohol en la conectividad EEG o MEG bajo la realización de tareas cognitivas también ha sido estudiado. Por un lado, en participantes jóvenes con consumo alto de alcohol, se observaron mayores sincronizaciones en theta y gamma, que en sujetos con consumo bajo, en la condición de ojos cerrados durante la repetición mental de imágenes, datos que indican cambios en la conectividad hipocampal-neocortical (de Bruin et al., 2004). Por otro lado, en individuos policonsumidores, también se observan mayores niveles de sincronización en bandas de frecuencias rápidas (beta1, beta2, gamma) en regiones frontales posteriores e intrahemisféricas, durante una tarea simple de conteo, dato posiblemente reflejo de un envejecimiento prematuro del cerebro (Coullaut-Valera et al, 2014). Es más, bajo tareas de memoria operativa, los pacientes dependientes del alcohol muestran diferencias en medidas de red como un incremento en la eficiencia global, menores valores de agrupamiento y menores longitudes de vías características en la banda de frecuencia beta1, posiblemente indicando alteraciones en la función local del cerebro y la existencia de mecanismos compensatorios para llevar a cabo una operación cognitiva (Cao et al., 2014).

1.9 Técnicas de evaluación

1.9.1 Aporte de cada tipo de evaluación: clínica, neuropsicológica, psicofisiológica

Los efectos del consumo del alcohol en el cerebro, a nivel clínico, funcional y en el ambiente de la persona han sido estudiados a través de una gran variedad de técnicas. Las medidas clínicas que evalúan, por un lado, diferentes aspectos de la problemática asociada al consumo del alcohol, como la frecuencia de consumo, las consecuencias negativas derivadas de él, las situaciones en las que se da, o el nivel de interferencia que produce el consumo en la vida del paciente, permiten establecer criterios de gravedad o intensidad de la dependencia. Así, desde medidas como entrevistas no estructuradas a estructuradas y aplicación de autoinformes relacionados con la gravedad de la dependencia, la aparición del deseo y en qué contextos de da, son utilizadas con el fin de caracterizar mejor el proceso individual de cada paciente. Las

medidas de autoinforme también se utilizan para evaluar el estado clínico del paciente, pudiéndose detectar por ejemplo sintomatología ansiosa o depresiva a través de la medición del estado afectivo. En los distintos estudios de investigación, pueden servir para detectar la intensidad de la enfermedad y la presencia de síntomas que puedan influir en otras medidas, como las neuropsicológicas, por ejemplo. Las pruebas neuropsicológicas permiten una exploración amplia de las dimensiones cognitivas, no solamente detectando el déficit cognitivo o un bajo rendimiento en las pruebas, sino que resultan útiles para evaluar el alcance de la posible alteración en distintas fases de la enfermedad, incluso la posible mejora. Esta evaluación es importante en la dependencia, ya que la integridad de las funciones cognitivas, especialmente las relacionadas con el control ejecutivo, es crucial en la enfermedad y en su progreso. Existen también diferentes paradigmas conductuales y cognitivos, que evalúan aspectos u operaciones concretas, como aspectos inhibitorios, toma de decisiones o tareas de recompensa, y que incluso intentan simular situaciones de la vida cotidiana del paciente. En el caso de las adicciones, el objetivo es averiguar qué mecanismos cognitivos y motivacionales se encuentran implicados y cuáles son los factores que lo influyen, por ejemplo. Tanto las medidas psicológicas, como las neuropsicológicas de lápiz y papel y los paradigmas conductuales pueden denotar la gravedad clínica, el alcance del daño cognitivo, emocional y motivacional y su relación con el proceso de dependencia, la posible vulnerabilidad a recaídas y respuesta a tratamientos. Por otro lado, el uso de paradigmas cognitivos y conductuales en combinación con otras técnicas, como medidas psicofisiológicas EEG o MEG o de neuroimagen (Rmf) aporta una información temporal y espacial del proceso cognitivo y la activación cerebral subyacente. Es decir, las técnicas psicofisiológicas EEG o MEG, al tener una alta resolución temporal, permiten observar la activación cerebral y qué operaciones cognitivas se encuentran implicadas en cada fase del proceso de la información, mientras que los estudios de neuroimagen funcional sirven en la localización de los circuitos cerebrales implicados. El estudio de la actividad dinámica permite caracterizar posibles alteraciones de los circuitos cerebrales implicados tanto en la actividad basal, de relajación, en estado de reposo así como durante estados activos, que implican el reclutamiento de diversos recursos cognitivos y regiones o redes cerebrales, incluso en ausencia de un rendimiento cognitivo o conductual deficiente.

A continuación, se describen brevemente las técnicas psicofisiológicas utilizadas en el estudio, así como los distintos tipos de análisis derivados de ellas, como el estudio de los potenciales evento-relacionados, el análisis de los ritmos oscilatorios cerebrales y el concepto de conectividad funcional. También se resumen algunas características sobre los parámetros del cerebro considerado como una red, desde la teoría de grafos.

1.9.2 Técnicas electrofisiológicas: EEG y MEG

Las técnicas de medición de la actividad psicofisiológica del cerebro mediante electroencefalografía (EEG) y magnetoencefalografía (MEG) son métodos no invasivos, relativamente poco costosos e ideales debido a su buena resolución temporal, pudiendo captar los cambios rápidos en patrones de actividad subyacentes a diversos procesos cognitivos (Martín-Loeches & Garrido, 2001). La actividad del cerebro genera tanto campos eléctricos, cuya magnitud se mide generalmente en voltaje (EEG) como magnéticos (MEG). El sistema de registro de los campos magnéticos generados en la actividad cerebral incluye a los magnetómetros y gradiómetros, elementos que forman parte de los dispositivos superconductores de interferencia cuántica (SQUIDS). Estos elementos son constituidos por metales superconductores que son capaces de detectar campos magnéticos de intensidades muy pequeñas. La señal psicofisiológica mediante ambas técnicas (EEG o MEG) puede ser analizada individualmente creando análisis de potenciales evocados, de potencia en el dominio de la frecuencia o de tiempo-frecuencia. El análisis de varias señales de forma conjunta da lugar a mapas de actividad o actividad en fuentes.

Existen dos tipos principales de actividad eléctrica asociada a las neuronas, potenciales de acción y potenciales post-sinápticos (Luck, 2005). Los potenciales de acción representan picos de voltajes discretos que viajan desde el principio del axón en el cuerpo de la neurona hasta los terminales del axón, donde se liberan los neurotransmisores. Los potenciales postsinápticos son los voltajes que surgen cuando los neurotransmisores se ligan a los receptores de membrana de la neurona postsináptica, abriendo o cerrando los canales iónicos y llevando a un cambio gradual en el potencial de membrana. El registro de la actividad simultánea de largas poblaciones neurales posibilita medir la suma de los potenciales postsinápticos o sus potenciales de acción. Teniendo en cuenta que las neuronas raras veces disparan al mismo tiempo, los potenciales de acción suelen cancelarse entre ellos y la actividad no puede ser registrada con un electrodo situado en la superficie de la cabeza. Así, el estudio de la actividad cerebral mediante EEG refleja la actividad postsináptica neuronal.

Los eventos biofísicos que permiten o dan lugar a la actividad de potenciales evento-relacionados implican la liberación de un neurotransmisor excitatorio a las dendritas apicales de una célula piramidal y un flujo de la corriente desde el espacio extracelular al interior de la célula, dando lugar a una negatividad neta fuera de la célula en las dendritas apicales (Luck, 2005). Para completar el circuito, el flujo también irá desde el exterior del cuerpo de la célula y las dendritas basales, desencadenando en una positividad neta en esta área. En conjunto, la negatividad en las dendritas apicales y la positividad en el cuerpo de la célula crean un pequeño dipolo (cargas negativas y positivas, separadas por una distancia pequeña). El dipolo de una sola neurona es muy pequeño y difícil de registrar desde un electrodo distante, aunque bajo

condiciones determinadas los dipolos de muchas neuronas se pueden sumar y posibilitan la medida del voltaje en la superficie de la cabeza. Para que los voltajes sumados puedan ser registrados, deben ocurrir aproximadamente al mismo tiempo en miles y millones de neuronas y los dipolos de éstas deben estar espacialmente alineados. Si su orientación es aleatoria con respecto a otras neuronas, la positividad de una neurona se puede cancelar con la negatividad de la siguiente. Lo mismo ocurriría en el caso de recibir una neurotransmisión excitatoria, cerca de una inhibitoria. Por lo tanto, solamente se puede medir cuando todas las neuronas tienen una orientación similar y reciben el mismo tipo de neurotransmisión, cosa que ocurre generalmente en las células piramidales corticales. EEG y MEG tienen un origen neural similar, detectando la actividad generada por neuronas piramidales (Carretié-Aragueña, 2011; Luck, 2005).

Conducción de volumen

Cuando un dipolo está presente en un medio conductor, como el cerebro, el flujo de la actividad es conducido a través del medio hasta alcanzar la superficie. El voltaje en cada punto de la superficie de la cabeza dependerá de la posición y la orientación del dipolo generador y en la resistencia y forma de los componentes de la cabeza (cerebro, hueso del cráneo, membranas). La señal EEG proviene principalmente de conexiones entre el tálamo y la corteza, que se producen de forma rítmica y continuada, recogiendo en el registro de la actividad cerebral la excitación o inhibición producida. Sin embargo, las corrientes llegan distorsionadas o atenuadas al canal de registro, al atravesar el líquido cefalorraquídeo, meninges, hueso craneal y cuero cabelludo, mostrándose en este caso la MEG como una buena técnica complementaria de registro, ya que el campo magnético atraviesa estas barreras sin distorsiones, mejorando la resolución espacial (Luck, 2005).

La técnica EEG ha mostrado ser eficaz en sus aplicaciones clínicas y científicas. En su forma pura, resulta una medida muy gruesa para la medición de actividad cerebral y es difícil de utilizar en la evaluación de procesos neurales altamente específicos. El inconveniente del EEG es que representa un conglomerado de diversas fuentes neurales de actividad, haciendo que sea difícil aislar procesos neurocognitivos individuales. A pesar de esta desventaja, las respuestas neurales asociadas a eventos cognitivos, motores y sensoriales se encuentran “incrustadas” en el EEG y es posible extraer estas respuestas mediante una técnica de promediado. Las respuestas específicas se conocen como potenciales evento-relacionados, reflejando que son potenciales eléctricos asociados a eventos específicos. Promediando el número de épocas EEG relacionadas con un evento que ocurre repetidamente a lo largo del tiempo (tanto exógeno como endógeno), se obtiene una promediación del potencial evento-relacionado (PER). El equivalente magnético del potencial evento-relacionado sería el campo magnético evento-relacionado (*event-related magnetic field-ERMF*).

Localización de la actividad cerebral

En la localización de la actividad cerebral nos podemos encontrar con dos tipos de problemas. En primer lugar, el *problema directo* estaría relacionado con el cálculo de la distribución del voltaje observado para cada dipolo. Este puede ser resuelto conociendo la localización y orientación del conjunto de dipolos a evaluar, así como la distribución de las conductancias de volumen. El *problema inverso*, por otro lado, surge cuando se sabe cuál es la distribución del voltaje, pero se desconoce la localización y la orientación de los dipolos. Dado que un infinito tipo de configuraciones de dipolos pueden dar lugar a distintas distribuciones de voltaje, se convierte en un problema difícil de resolver. Se han desarrollado distintos modelos para la solución del problema inverso, entre ellos modelos dipolares y distribuidos (Carretié-Aragueña, 2011). Los modelos dipolares utilizan la limitación numérica como criterio de restricción, como es el caso del método BESA (*Brain Electric Source Analysis*). Suelen basarse en criterios teóricos asumiendo un número limitado de fuentes activas en el cerebro, aunque pueden basarse también en técnicas de RMf (resonancia magnética funcional), utilizando el número de datos registrados con ellas. Los modelos distribuidos, por otro lado, parten de una rejilla tridimensional e incluyen diversas soluciones, basándose en dipolos o vóxeles. Estos modelos calculan combinaciones de vóxeles que producen un determinado patrón de actividad en la superficie, lo más parecido posible al registrado y se escoge una posible solución. Suelen restringirse a vóxeles de la materia gris cerebral, teniendo en cuenta que la materia blanca no contribuye a la generación de actividad psicofisiológica EEG/MEG. El método de la norma mínima es un modelo distribuido, que asume que el cerebro tiende a ahorrar gastos energéticos en la respuesta a un estímulo. Por lo tanto el método escoge la distribución de vóxeles que menor intensidad de corriente global tiene, es decir, la que tiene activaciones más débiles y con el menor número de vóxeles. Se trata de un método que favorece la medición de las fuentes de actividad más cercanas al cuero cabelludo. Algunos de los algoritmos utilizados implican el método LORETA o métodos de *beamforming*. El método *beamforming* calcula el origen de la actividad calculando el desfase en la frecuencia y amplitud entre la señal de origen y la que es registrada a través de los electrodos o sensores MEG (Carretié-Aragueña, 2011). El uso de algoritmos de tipo *beamformers* se ha mostrado útil en la estimación de fuentes de localización para EEG o MEG (Huang et al., 2014; Jon Mohamadi, Poudel, Innes, & Jones, 2012), incluso para el registro de su actividad simultánea (Hong, Ahn, Kim, & Jun, 2013). Aunque la técnica EEG tiene una reducida resolución espacial, el registro de la actividad magnetoencefalográfica puede compensar esta falta, permitiendo una mejor localización. Es más, el registro de ambas técnicas de manera simultánea (Ding & Yuan, 2013; Dubarry et al., 2014; Hong et al., 2013), junto a la disponibilidad de imágenes de resonancia magnética cerebral puede permitir una mejor localización de la actividad psicofisiológica generada (Sui et al., 2013).

1.9.3 Potenciales relacionados a eventos (PERs)

En una gran variedad de estudios con EEG se utiliza un diseño experimental con potenciales evento-relacionados (PERs), permitiendo a los investigadores observar procesos sensoriales, perceptivos y cognitivos con la precisión de milisegundos. Un potencial evento-relacionado (PER) es la actividad específica y sincrónicamente relacionada con la presencia de un estímulo (Martín-Loeches & Garrido, 2001). Se trata de una respuesta eléctrica, en el caso de la EEG, a la llegada de un estímulo o evento. Para que los potenciales sean detectables se presenta el estímulo en un gran número de ocasiones a lo largo de una sesión de registro (50 o 100) y se segmenta el EEG en tantos fragmentos como veces se haya presentado el estímulo. Los componentes PER consisten en una serie de picos y depresiones, esto es, cambios en el voltaje, que reflejan la suma de varios componentes latentes independientes. No hay un acceso directo a los componentes latentes, por lo que se deben hacer inferencias sobre ellos desde las ondas PER. Los componentes se caracterizan por su latencia, es decir, el tiempo en el cual aparece el valor máximo de voltaje del componente desde la presentación del estímulo. En el caso de una latencia corta (menos de 100ms) son nombrados como exógenos, y están relacionados con la información física del estímulo, mientras que los de larga latencia se asocian a procesos cognitivos más complejos (memoria, atención) y se conocen como endógenos. Por otra parte, los componentes también se definen por la amplitud, esto es, el voltaje (en microvoltios) del pico máximo ocurrido a una latencia determinada. También son nombrados por su distribución topográfica, es decir, la localización de la amplitud en el cuero cabelludo. Al nombrar los componentes, se usa la polaridad, P en caso de positividad y N en caso de negatividad y los milisegundos a los que aparecen, por ejemplo, el componente P300 aparece, aproximadamente, en torno a los 300 ms; (250-400 milisegundos).

El procesamiento óptimo de la información requiere eficiencia en niveles preatencionales (automáticos) con el fin de descartar o inhibir respuestas a estímulos redundantes o irrelevantes y distribuir los recursos limitados a los estímulos nuevos o salientes. La discriminación adecuada y el procesamiento de la información en niveles superiores son dependientes de las operaciones en niveles más básicos, que ocurren normalmente sin que el individuo sea consciente. Los potenciales evento-relacionados son medidas del procesamiento de información ideales para medir procesos automáticos y controlados de cognición que se ven alterados en diversas patologías psiquiátricas, como la dependencia.

Algunos de los componentes más estudiados se presentan a continuación, desde procesos tempranos de procesamiento del estímulo a procesos más complejos. En primer lugar, el pico inicial es nombrado como P100, y es un componente exógeno que refleja una respuesta sensorial elicitada generalmente en presencia de estímulos visuales, independientemente de la tarea realizada. P100 se observa principalmente en electrodos occipitales y comienza a los 60-90

ms, con un pico entre 100 y 130 ms. Es un componente sensible a la atención espacial y el estado de activación individual. A P100 le sigue el componente N100, que puede tener varios subcomponentes. Tiene un pico máximo a los 100-150 ms en electrodos anteriores (frontales), y otros picos a los 150-200 ms de aparecer el estímulo, uno en la corteza parietal y otro en la occipital. N100 se asocia a procesos de discriminación en tareas de detección. Los efectos atencionales en el rango de latencia de N100 reflejan el efecto adicional de un componente endógeno, pero la atención puede modular/influenciar la onda N100 por sí misma (para una revisión, véase Luck, 2005). El componente P200 surge en electrodos anteriores y centrales y es mayor para estímulos diana infrecuentes, relevantes en la tarea. Se relaciona asimismo con procesos atencionales y de categorización estimular. Otro componente estudiado es N170, que aparece en presencia de estímulos relacionados con caras y de tipo léxico. Aparece entre 150 y 200 ms tras el estímulo en regiones centrales de la línea media y también es conocido como el potencial del vértex positivo. Refleja procesos de análisis de caras, aunque también procesos de análisis ortográficos y léxicos en presencia de palabras. En el análisis de procesos atencionales más complejos, la onda P300 resulta probablemente uno de los componentes más estudiados. P300 es un componente tardío y endógeno, que refleja operaciones cognitivas complejas como la reacción ante un estímulo relevante y aspectos atencionales, categorización estimular, además de acceso y actualización de la memoria operativa (Martín-Loeches y cols, 2001). El componente P300 tiene una positividad de aproximadamente de 300 ms y suele tener una distribución topográfica máxima en zonas parietocentrales. La variabilidad en la latencia depende de factores individuales, el nivel de dificultad de las tareas y se establece entre 250 y 500 ms. La amplitud varía entre 5 y 5mV (microvoltios), máxima en regiones parietales. Tiene dos subcomponentes, P3a que se origina en la corteza parietal inferior, cíngulo y corteza prefrontal dorsolateral y P3b, que se puede localizar en el hipocampo, surcotemporal superior, corteza orbitolateral y surcointraparietal. Por otro lado, otro de los componentes muy estudiados en el análisis de potenciales evento-relacionados es la onda negativa N400, encontrada por primera vez por Kutas y Hillyard (1980). N400 es generalmente mayor en electrodos centrales y parietales, con una mayor amplitud en el hemisferio derecho que izquierdo. Esta onda aparece generalmente como respuesta a expectativas de violaciones semánticas. También pueden aparecer frente a palabras solas y el uso de palabras infrecuentes, pseudopalabras o no palabras pueden incrementar su amplitud. Estímulos no lingüísticos también pueden inducir una onda N400, mientras éstos tengan sentido. Por ejemplo, el dibujo de una línea dará lugar a la onda N400 si ésta es inconsistente con el contexto semántico creado por una secuencia anterior de palabras o dibujos de líneas. Sin embargo, es posible que el sujeto haya nombrado el estímulo subvocalmente, lo que podría reflejar una actividad específica del lenguaje. N400 parece generarse en el lóbulo temporal izquierdo, a pesar de ser mayor en el hemisferio derecho.

1.9.4 *Estudio de la actividad oscilatoria: bandas de frecuencia*

La frecuencia de la actividad cerebral suele variar a lo largo del tiempo en función de las diversas operaciones cognitivas. Su estudio permite conocer el funcionamiento dinámico y cambiante del cerebro y la detección de frecuencias más lentas o más rápidas asociadas a diferentes estados, tanto activos como de reposo cerebral. La actividad en reposo puede dar cuenta del “tono general” de la actividad mental, reflejando un balance dinámico ente excitación e inhibición de circuitos cerebrales que da lugar a la actividad rítmica (Carretié-Aragueña, 2011). Las oscilaciones se describen en función de tres elementos: frecuencia, potencia y fase. La frecuencia se refiere a la velocidad o número de ciclos de una onda y se expresa en Hz. La potencia es la energía en una banda de frecuencia y es representada por la amplitud al cuadrado de la oscilación. Por último la fase es la posición en la onda sinusoidal en cualquier punto temporal y se mide en radianes o grados. La actividad rítmica cerebral contiene muchas frecuencias de manera simultánea, que se pueden separar a través de técnicas de descomposición de señales, separándose en distintas bandas de frecuencia: delta (menos de 4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (15–30 Hz) y gamma (30–80 Hz) (Cohen, 2014). Las bandas de frecuencias se asocian a diversos estados comportamentales, que varían desde el sueño a relajación y niveles de alerta mayores, llegando a procesos de concentración, con un papel importante en la investigación clínica. Subyacen a procesos de codificación de la información, modulación de estados atencionales y aseguran la comunicación entre poblaciones neurales (Lopes da Silva, 2013). Específicamente, se piensa que alfa puede reflejar activación cortical, mecanismos de alerta, inhibición activa y selectiva (Crespo-Garcia et al., 2013; Sadaghiani et al., 2012). La banda beta se asociaría a respuestas motoras y procesos inhibitorios (Huster et al., 2013); Theta en regiones prefrontales estaría implicada en tareas de memoria operativa y procesos de regulación cognitiva de arriba-abajo (Sauseng, Griesmayr, Freunberger, & Klimesch, 2010) y ha sido también asociada a procesos de aprendizaje y memoria (Colgin, 2013). Gamma se relaciona con procesos de integración perceptiva, atención selectiva y memoria operativa y se vería modulada por los procesos de control *top-down* mediados por las oscilaciones alfa y beta (Fries, 2015; Herrmann, Munk, & Engel, 2004).

1.9.5 *Conectividad funcional del cerebro*

La coordinación entre distintas poblaciones/ensamblajes neurales permite el procesamiento cognitivo complejo. La conectividad cerebral puede dar cuenta del enlace anatómico, funcional o efectivo entre distintas unidades del sistema nervioso, que pueden corresponder a neuronas individuales, poblaciones de neuronas o regiones cerebrales segregadas. Se lleva a cabo a través de diversas pruebas neurofisiológicas y/o de imagen, como pueden ser la electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG) o la resonancia magnética funcional (Rmf)(Carretié-Aragueña, 2011).

La conectividad cerebral puede ser descrita a varios niveles, como conexiones sinápticas individuales a microescala, redes que conectan poblaciones neurales a mesoescala y regiones cerebrales ligadas por trayectorias de fibras a macroescala. A *microescala*, los detalles anatómicos y fisiológicos revelan componentes básicos e interconexiones de microcircuitos en el córtex cerebral. En la *mesoescala*, se alinean en redes de columnas y minicolumnas. A *macroescala*, un gran número de neuronas y poblaciones neurales que forman parte de distintas regiones cerebrales están interconectadas a través de trayectorias inter-regionales, formando patrones de conectividad anatómica a gran escala (Rubinov & Sporns, 2010).

El estudio de la conectividad cerebral puede darse en torno al patrón de enlaces anatómicos (conocida como conectividad anatómica o estructural), utilizando comúnmente técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética funcional o imágenes por tensor de difusión (*DTI-diffusion tensor imaging*), generalmente en el análisis de las fibras y tracto de sustancia blanca (Madden et al., 2010). Este tipo de análisis o estudio permite observar el alcance de la alteración estructural en diversas enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas (Bajo et al., 2012; Chanraud et al., 2011; Guntekin, Saatci, & Yener, 2008). Otro tipo de análisis de la conectividad es el comprendido por el estudio de las (inter)dependencias estadísticas entre señales de distintas áreas en el cerebro, conocida como conectividad funcional. En estudios que emplean técnicas psicofisiológicas como EEG/MEG es habitual el cálculo de la correlación de actividad o sincronización entre pares de sensores o regiones (fuentes reconstruidas) (Ahmadlou & Adeli, 2011). La conectividad efectiva, por otro lado, permite calcular el flujo de la información, direccionalidad e inferir relaciones causales entre las señales de regiones o redes del cerebro.

La conectividad anatómica se refiere a una red de conexiones físicas o estructurales que liga neuronas o sus elementos así como sus atributos biofísicos estructurales, operativizados en parámetros como la fuerza sináptica o efectividad. El patrón físico de las conexiones anatómicas es relativamente estable en escalas temporales breves (seg a min). En escalas temporales mayores (horas a días) los patrones de conectividad estructural pueden estar sujetas a cambios morfológicos y plasticidad. Actualmente, solamente los estudios invasivos de trazado son capaces de demostrar conexiones axonales directas. Las técnicas de imágenes por difusión del tracto como DTI tienen una resolución espacial insuficiente, aunque resultan útiles como marcadores in vivo del cambio temporal en los tractos de fibras. La conectividad funcional, en cambio, es fundamentalmente un concepto estadístico (para más información, véase Rubinov & Sporns, 2010). Suele captar desviaciones de la independencia estadística entre unidades neurales distribuidas y espacialmente remotas. La dependencia estadística puede ser estimada midiendo la correlación o covarianza, coherencia espectral o de sincronización en fase (Niso et al., 2013). La conectividad funcional suele ser calculada entre todos los elementos de un sistema, independientemente de si se conectan por enlaces estructurales directos. Es altamente

dependiente del tiempo. Los patrones estadísticos entre elementos neurales fluctúan en múltiples escalas temporales, algunas tan breves como décimas o centésimas de milisegundos. La conectividad funcional no hace ninguna referencia explícita a efectos direccionales o a un modelo estructural subyacente. La conectividad funcional efectiva puede ser vista como una unión entre la estructural y funcional, descrita por redes de efectos direccionales de un elemento neural sobre otro. Los efectos causales pueden ser inferidos a través de perturbaciones sistemáticas del sistema o análisis de series temporales. Algunas técnicas para extraer la conectividad efectiva requieren especificar un modelo que incluya parámetros estructurales. También hay medidas libres de modelo, por ejemplo, medidas de causalidad de series temporales como la causalidad de Granger o entropía de transferencia (Niso et al., 2013; Rubinov & Sporns, 2010).

Formalmente, la conectividad puede ser representada en un gráfico o formato de matriz (Fornito, Zalesky, & Bullmore, 2016). La conectividad estructural forma un gráfico disperso y directo, con pesos que representan densidades de conexiones o eficacias o por elementos binarios que indican la presencia o ausencia de conexión. La conectividad funcional forma una matriz simétrica, con cada elemento codificando dependencia estadística o proximidad entre dos elementos del sistema (ej. neuronas, *sites* de registro o vóxeles). Estas matrices pueden estar bajo un umbral que lleva a gráficos binarios indirectos, con el ajuste del umbral controlando el grado de dispersión. La conectividad efectiva es representada por una matriz no simétrica. Aplicarle un umbral lleva a grafos binarios directos, llevando a la posibilidad de estudiar la direccionalidad de las conexiones.

Dentro del estudio de la conectividad funcional, resulta interesante el análisis de la sincronización entre señales de distintas regiones cerebrales. La sincronización oscilatoria entre regiones es un mecanismo que subyace a la transmisión de la información entre redes neurales y la conectividad basada en la sincronización está implicada en los procesos perceptivos y cognitivos. La idea es que redes neurales dispares pueden cooperar de manera eficiente y transferir la información cuando éstas están sincronizadas en fase. Por eso, el estudio de la sincronización en fase en diversas bandas de frecuencia puede resultar un método eficiente para investigar el funcionamiento de las redes cerebrales bajo diferentes estados. La conectividad funcional puede medirse a través de la sincronización (total, en fase o generalizada) entre dos señales (cercanas o distales) (Rosenblum, Pikovsky, & Kurths, 2001). Cuando dos señales están en sincronización total o lineal, se comportan de manera similar. La sincronización en fase supone una relación lineal entre las fases de las señales que se comparan, con un desfase constante entre ellas, incluso cuando sus amplitudes no se encuentran correlacionadas. La sincronización generalizada, por otro lado, supone que las señales se comportan de manera independiente, pero al ocurrir un evento en una, ocurrirá un evento asociado en la otra señal. El

índices de sincronización en fase *phase locking value* (PLV) compara las fases instantáneas de las señales y extrae información del histograma de diferencias de fases (Varela, Lachaux, Rodriguez, & Martinerie, 2001). El resultado de PLV mira cómo de agrupadas están las diferencias de fase en el histograma y se basa en calcular el módulo del vector promedio de todas las fases. El valor del índice es mayor cuanto menor sea la dispersión en el gráfico. Si el desfase es constante valdrá 1 y supondrá sincronización total y si es aleatorio valdrá 0, suponiendo desincronización, indicando por lo tanto la presencia o ausencia de conectividad entre los pares de áreas estudiados. La sincronización ha mostrado ser útil para reflejar posibles cambios estructurales en las redes neurales (Lachaux, Rodriguez, Martinerie, & Varela, 1999).

1.9.6 Características de las redes cerebrales (teoría de grafos)

Una red es la representación matemática de un sistema complejo real y es definida por una colección de nodos o vértices y sus conexiones o bordes entre pares de nodos. En redes cerebrales a gran escala, los nodos representan las áreas cerebrales y los *links* representan las conexiones anatómicas, funcionales o efectivas. Las redes estructurales son generalmente extraídas de datos histológicos (tracto sustancia blanca) o de neuroimagen (RMN tensor de difusión de la sustancia blanca). Las redes funcionales suelen ser extraídas desde datos de neuroimagen funcional o neurofisiológico como EEG/MEG (Fornito et al., 2016). Con fines matemáticos o de cálculo, las redes son representadas por sus matrices de conectividad con filas y columnas representando nodos y datos de la matriz representando conexiones.

La **teoría de grafos** se aplica a conectividad estructural, funcional y efectiva a todos los niveles. Los gráficos se componen de vértices y bordes (correspondientes a sinapsis o vías/trayectorias o dependencias estadísticas entre elementos neurales)(Fornito et al., 2016). En su forma más simple, los gráficos pueden ser descritos por una matriz de conexiones o matrices adyacentes con elementos binarios que representan la presencia o ausencia de bordes directos entre pares de vértices. Los vértices pueden interactuar a través de conexiones directas o vías indirectas compuestas de múltiples bordes. La eficacia funcional de estas interacciones indirectas depende de la longitud de la vía. La distancia entre dos vértices corresponde a la longitud de la vía más corta entre ellas. El promedio global de todas las distancias es conocido como la *longitud característica de la vía*. Los gráficos de redes cerebrales pueden ser examinados cuantitativamente en cuanto a grados y fuerzas de las conexiones y grados de correlaciones, subgráficos, coeficientes de agrupación/clustering a nivel local o global, longitudes de vías características (distancias), y centralidad de vértex y bordes, entre otras muchas medidas de teoría de grafos (Brandes & Erlebach, 2005). Se trata de medidas que permiten caracterizar el funcionamiento de la red de conectividad. Así, mientras que el grado de conexiones en cada nodo puede ayudar en determinar la importancia de ese nodo en la red, el nivel de agrupamiento

de conexiones y la eficiencia permiten conocer el grado de especialización de la red local, así como el funcionamiento a nivel global de la red.

Interrelaciones entre conectividad estructural, funcional y efectiva

Dos principios que ligán los tres tipos de conectividad son segregación e integración (Tononi, Sporns, & Edelman, 1994). La *segregación* se refiere a la existencia de neuronas y áreas especializadas, organizadas en distintas poblaciones neurales y agrupadas para formar áreas corticales segregadas. Las medidas de segregación son representadas características de la red a nivel local, y se pueden medir a través de parámetros como el grado o fuerza de las conexiones que recibe cada nodo o región, el nivel de agrupamiento de conexiones, o la eficiencia local. Estas medidas permiten evaluar el grado de especialización local en la red de conectividad cerebral. El principio complementario, *integración*, lleva a la activación coordinada de poblaciones neurales distribuidas que dan lugar a estados cognitivos y comportamentales coherentes. Estos dos principios generan información altamente diversificada e integrada, creando patrones de alta complejidad. Las medidas de segregación más comunes incluyen a la eficiencia global, el nivel de *clustering* o agrupamiento de conexiones promedio de la red, así como las longitudes de vías características (distancias promedio más cortas).

La dinámica en las redes de conectividad del cerebro tiende a un equilibrio económico energético, es decir, de minimizar costes y maximizar la eficiencia de la red (Van Dijk & Drzezga, 2014). El estudio de los parámetros de grafos permite observar características de costes (por ejemplo, conexiones que recorren largas distancias e implicar un elevado número de conexiones a distintas subredes o regiones), centralidad, grado de especialización a nivel local o medidas de eficiencia global. Se piensa que el funcionamiento óptimo de la conectividad del cerebro tiene atributos de red tipo *small-world*, que se caracterizaría por longitudes de vía característica cortas (menores costes) y una alta eficiencia y nivel de agrupamiento de las conexiones (Latora & Marchiori, 2001). Esta medida ha sido utilizada para detectar alteraciones en las características de la red de conectividad en varias patologías neuropsiquiátricas, como las adicciones (Ahmadlou, Ahmadi, Rezazade, & Azad-Marzabadi, 2013; Z. Wang et al., 2015).

Aplicar técnicas de análisis de redes permite comparar patrones de conectividad obtenidos de estudios estructurales y funcionales. Por ejemplo, el descubrimiento de atributos de *small-world* en patrones de conectividad funcional derivados de Rmf, EEG y MEG lleva a la pregunta de cómo de cerca se mapean las conexiones funcionales en las estructurales. Una novedosa forma de verlo sugiere que los patrones de conectividad estructural representan la base para la dinámica de circuitos corticales y sistemas, capturada por conectividad funcional y efectiva. Adicionalmente, las fluctuaciones temporales rápidas en conectividad funcional o efectiva

podrían reflejar cambios adicionales en variables fisiológicas, al hallarse una correspondencia parcial entre *hubs* funcionales y estructurales a escalas muy breves (mseg a seg) (Tomasi, Shokri-Kojori, & Volkow, 2016b). Los *hubs* son regiones que actúan como estaciones de relevo para el procesamiento de la información, conectando diferentes redes o regiones cerebrales (Tomasi & Volkow, 2011).

El trabajo futuro posiblemente implicará el análisis paralelo de mapas de conectividad estructurales y patrones de conectividad funcional y efectivo registrados en condiciones de reposo o activas.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Objetivos

Teniendo en cuenta lo expuesto en la introducción, existe consenso en relación con el papel del deseo de consumo en el mantenimiento de la dependencia, y en los últimos años, parece que existen evidencias acerca del papel que ocupan los procesos inhibitorios en la cancelación de las conductas evocadas por ese deseo de beber. Sin embargo existe la duda de en qué medida los pacientes dependientes son capaces de cancelar esas conductas automáticas de aproximación a la sustancia.

Así pues, los **objetivos generales** del presente trabajo son:

2. Evaluar la capacidad inhibitoria que posibilita la cancelación de conductas automáticas.
3. Caracterizar la actividad psicofisiológica de base de las personas dependientes del alcohol y aquella que subyace a estos procesos cognitivos.

De estos objetivos generales se desprenden los siguientes objetivos específicos:

1. Evaluar en contextos relacionados con la sustancia la capacidad de toma de decisiones léxicas, y la inhibición motora posterior a la activación de la red semántica relacionada con el consumo.
2. Evaluar la activación psicofisiológica de los pacientes dependientes, mediante:
 - a. la actividad relacionada a eventos (PERs) en procesos léxico-semánticos y en la inhibición motora.
 - b. la actividad oscilatoria en estado de reposo cerebral (frecuencia mediana)
 - c. la conectividad cerebral, concretamente de la sincronización en fase en distintas bandas de frecuencia, así como de las características de la red de conectividad mediante parámetros de grafos.

2.2 Hipótesis

1. Los pacientes mostrarán más errores en la categorización léxica (Go) y de inhibición motora (Stop), así como cambios en los tiempos de reacción en la tarea de stop modificada, sobre todo en los ensayos en los que aparecen palabras relacionadas con el alcohol.
2. La eficacia de los procesos léxicos e inhibitorios se verá afectada en los pacientes dependientes del alcohol, reflejada por menores amplitudes y posibles cambios en la latencia de componentes PER asociados, principalmente ante palabras asociadas al alcohol.

3. La actividad en estado de reposo cerebral se caracterizará por cambios en el espectro de frecuencias, reflejados por diferencias en el valor promedio de la frecuencia mediana, entre individuos dependientes del alcohol y participantes sanos.
4. La conectividad funcional en reposo estará alterada en los pacientes, indicada por un mayor o menor nivel de la sincronización en fase (ciPLV) en distintas bandas de frecuencias, así como por diferencias en los parámetros de red evaluados.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño

3.1.1 Fase II: Implementación del paradigma MSST en la dependencia por el alcohol

El diseño empleado en cada uno de los trabajos de investigación realizados ha sido de tipo transversal. Una **primera fase** consistió en la implementación de un paradigma conductual que evaluara la capacidad inhibitoria, tratándose de una tarea de stop modificada utilizada anteriormente por Zack colaboradores (2011). El trabajo de investigación consistió en traducir, adaptar y aplicar esta tarea a una muestra de participantes con dependencia por el alcohol y un grupo de participantes sanos por nuestro equipo de investigación (Sion, Jurado-Barba, Alonso, & Rubio-Valladolid, 2017).

3.1.1 Fase II: Caracterización neuropsicológica y psicofisiológica de la dependencia por el alcohol

En una **segunda fase** del trabajo de investigación, se decidió evaluar, además de la capacidad inhibitoria mediante el paradigma de la tarea de stop modificada (MSST), la actividad cerebral subyacente, mediante registros simultáneos de electroencefalografía y magnetoencefalografía (EEG-MEG), así como otros aspectos clave neuropsicológicos, como la atención, el control de la interferencia y la memoria.

3.2 Muestra

3.1.2 Fase I

Se realizó un estudio observacional, en el que se incluyeron 102 pacientes dependientes del alcohol, que acudían al programa de tratamiento de deshabitación del alcohol del Servicio de Psiquiatría del Hospital Doce de Octubre, siendo excluidos aquellos individuos que tuvieran comorbilidades psiquiátricas y/o antecedentes neurológicos (como epilepsia, traumatismo craneoencefálico o demencia alcohólica). Este número fue determinado por la necesidad del paradigma conductual aplicado de predecir las recaídas (estimadas en un 60-70% a lo largo de 12 semanas) y el número de abandonos en este tipo de estudios (aprox. 20-25% en las primeras 12 semanas). Las causas más habituales de abandono de este tipo de pacientes tienen que ver con la disponibilidad del paciente para seguir participando en el estudio y/o el abandono del tratamiento psiquiátrico/psicoterapéutico, debidas a la reincorporación laboral o bien a que continúan el tratamiento en su centro de salud mental.

Así, 85 pacientes (63 varones) completaron el estudio y presentaron datos susceptibles de análisis estadístico. El rango de edad oscilaba entre los 27 y los 66 años. La edad media de inicio de consumo de alcohol se situó en 18 años y la de dependencia en 34, con una media de

gramos de alcohol consumidos de 270,6. Además, un 44,4% del grupo de los pacientes consumía de forma secundaria otras sustancias.

Los criterios de inclusión para el grupo de los pacientes fueron: un consumo mínimo de 14 bebidas (mujeres) o 21 (hombres) de promedio por semana, en un periodo consecutivo de 30 días, dentro de los 90 días precedentes al inicio de la abstinencia. Los pacientes señalaron 2 o más días de alto consumo (definido como 4 bebidas para mujeres y 5 para hombres) durante el periodo de 90 días previo al inicio de la abstinencia. Se requería un periodo mínimo de abstinencia de 28 días y ausencia de síntomas significativos de abstinencia (CIWA >8) antes de la evaluación (se permitió la desintoxicación médica y puntuaciones CIWA más altas previas a las 72 horas del inicio de la abstinencia).

En cuanto a los controles, se evaluaron 27 individuos sanos, equiparables en edad, sexo y variables sociodemográficas. Los individuos con antecedentes psiquiátricos y/o neurológicos fueron excluidos del estudio. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. Además los datos presentados forman parte de un proyecto de mayor envergadura que fue aprobado por el comité ético del Instituto de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre.

3.1.3 Fase II

Fueron incluidos en el estudio un total de 32 pacientes dependientes del alcohol que acudieron al Programa de Alcoholismo del Hospital Universitario 12 de Octubre. Este número viene determinado por la sensibilidad de la magnetoencefalografía (MEG) para discriminar entre pacientes y controles cuando realizan las tareas propuestas para el estudio (75-80% de especificidad) y por el número de abandonos que suelen tener este tipo de estudios (20-25%) en las primeras 12 semanas (ver Figura 2 para consultar datos sobre la disponibilidad de muestra e inclusión en el análisis). El rango de edad de los participantes incluidos es de 30-60 años. Un grupo control (N=23) fue conformado por sujetos sanos equivalentes en género y características sociodemográficas.

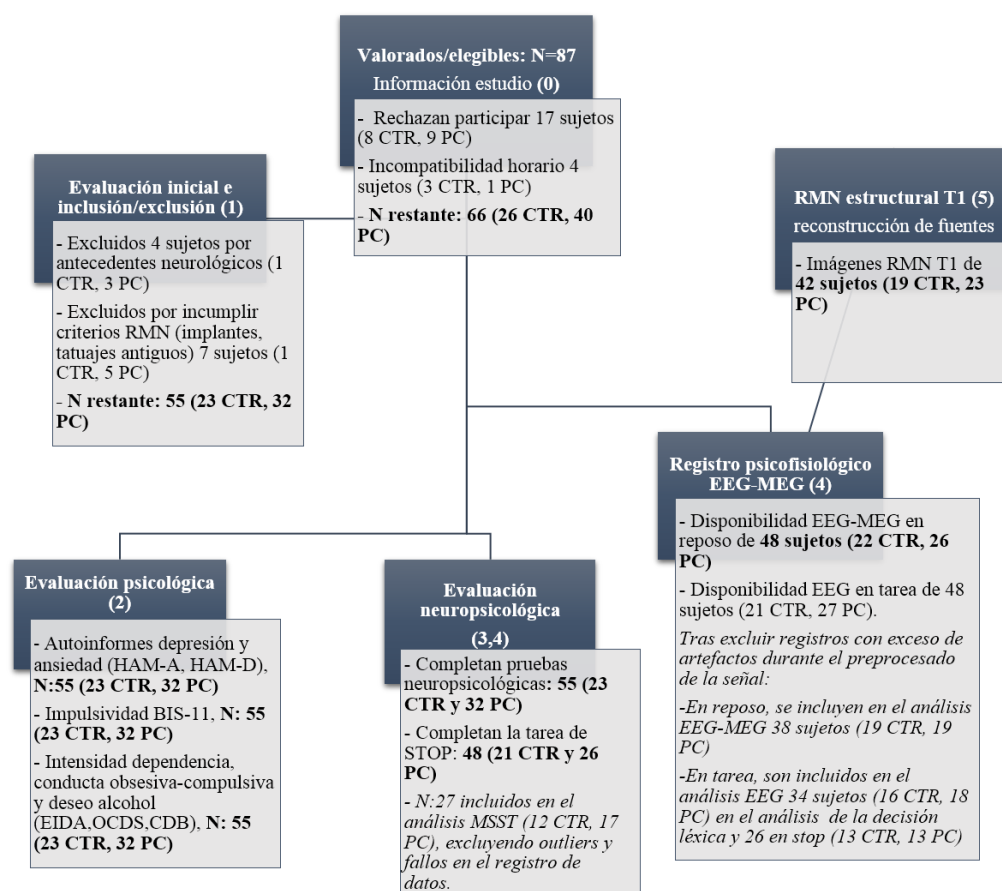
Se establecieron como criterios de inclusión:

1. Varones con edades comprendidas entre los 30 y 60 años
2. Para el grupo de los pacientes, cumplir con los criterios de diagnóstico de dependencia alcohólica según el manual de clasificación DSM-IV.
3. Los participantes estuvieron un mínimo de 28 días en abstinencia antes de llevarse a cualquier evaluación del estudio.
4. Los sujetos estuvieron de acuerdo con el estudio y firmaron un consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Cumplir criterios DSM-IV para otras enfermedades psiquiátricas, como depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia, bulimia o anorexia nerviosa, demencia, trastornos de ansiedad (ansiedad generalizada, trastorno de angustia, fobia social o trastorno por estrés postraumático). Se excluye asimismo a individuos con antecedentes de tipo neurológico, como por ejemplo accidentes cerebrovasculares, traumatismos cráneo-encefálicos, diagnóstico de epilepsia.
2. Diagnóstico a lo largo de la vida de dependencia de otras sustancias distintas al alcohol, nicotina y cafeína.
3. Sujetos con patologías médicas que aumentaran el riesgo por el uso de los tratamientos (se excluyeron a aquellos con litiasis renal) o que interfieran con la participación en el estudio.
4. Individuos con implantes metálicos o tatuajes con más de 15-20 años de antigüedad, siendo este un requisito para realizarse la resonancia magnética funcional.
5. Dificultades en la comprensión o producción del castellano

Figura 2. Caracterización de la muestra de la fase II en términos de disponibilidad y exclusión de datos



Nota: Sujetos incluidos y perdidos/excluidos a lo largo del estudio. Con el fin de caracterizar la muestra y mostrar el tamaño muestral final utilizado en el análisis de cada evaluación, se expone en la figura la N elegible inicial (1) y las consiguientes pérdidas de sujetos, ya sea por abandono (0), incumplimiento de criterios de inclusión (1,5), evaluaciones incompletas (4,5), presencia de puntuaciones atípicas en las evaluaciones realizadas (3,4) o incumplimiento de criterios de análisis (4). Siglas: CTR corresponde al grupo de controles y PC de pacientes; HAM-A y HAM-D representan las escalas de ansiedad y depresión de Hamilton; BIS-11 representa la impulsividad autoinformada de Barrat; EIDA, OCDS y CDB se corresponden con la escala de intensidad de la dependencia, cuestionario de deseo obsesivo-compulsivo y cuestionario de deseo de beber, respectivamente; MSST es la abreviatura de la tarea de stop modificada.

3.2 Evaluaciones

3.2.1 Fase I

La evaluación se llevó a cabo al inicio del tratamiento de desintoxicación, tras dos semanas de abstinencia. En primer lugar, se llevaron a cabo sesiones de evaluación psicológica en las que los participantes cumplimentaron medidas de autoinforme relacionadas con la dependencia por el alcohol y con sintomatología de ansiedad y depresión. Para ello, las siguientes pruebas fueron utilizadas:

3.2.1.1 Evaluación psicológica

Escala de evaluación clínica de la abstinencia alcohólica (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised, CIWA-R) (J. T. Sullivan, Sykora, Schneiderman, Naranjo, & Sellers, 1989). Evalúa la severidad del síndrome de abstinencia alcohólica, en concreto de la presencia e intensidad de signos y síntomas: náuseas y vómitos, temblor, sudoración paroxística, ansiedad, alteraciones auditivas y visuales, cefaleas, entre otras. Se trata de una versión revisada de la escala original de 15 ítems, reducida a 10, que mejora en validez y eficacia. Se administra por personal sanitario, debiendo puntuar la aparición e intensidad de los síntomas en una escala de 8 puntos. La prueba dura aproximadamente 2 minutos y su puntuación máxima es de 67. Las puntuaciones por debajo de 10 pueden indicar un síndrome de abstinencia leve, es moderada entre 10 y 20 y grave con indicación de desintoxicación hospitalaria por encima de 20. Se trata de un instrumento todavía no validado al castellano, pero ha mostrado ser útil para evaluar la gravedad de la deprivación alcohólica, evaluar riesgos y planificar el tratamiento farmacológico necesario (Socidrogalcohol, 2013).

Escala de intensidad de la dependencia alcohólica (EIDA) (Rubio, Urosa, & Santo Domingo, 1998). Se desarrolla a partir del instrumento SADQ (Stockwell, Sitharthan, McGrath, & Lang, 1994), incluyendo un aspecto adicional de la dependencia, la pérdida de control. Se trata de una medida que evalúa la intensidad o la gravedad de la dependencia por el alcohol en términos de seis dimensiones o subescalas: síntomas físicos de abstinencia (ítems 1 a 5), síntomas psicológicos de abstinencia (ítems 6 a 10), conductas para aliviar los síntomas de abstinencia (ítems 11 a 15), consumo habitual de alcohol (ítems 16 a 20), dificultad para controlar la ingesta (ítems 21 a 25) y reinstauración de síntomas tras la recaída (ítems 26 a 30). Se contesta con respecto a los últimos seis meses, su duración es de diez-quince minutos y consta de 30 ítems, con respuestas Likert de cuatro alternativas. EIDA tiene una alta fiabilidad ($\alpha=0,91$) y sirve para clasificar la dependencia en leve (21-28 puntos), moderada (29-36 puntos) y grave (>37).

Escala de evaluación de la ansiedad de Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) (Hamilton, 1959). Una escala de estado heteroaplicada, que valora la gravedad o intensidad de la ansiedad, evaluando las características psíquicas, físicas y conductuales de la ansiedad. Se contesta en función de los últimos días, excepto en el caso del último ítem, relacionado con la conducta del individuo en el momento de la evaluación. Es conformada por 14 ítems y da una medida de la ansiedad global, los puntos de corte siendo: de 0 a 5 se considera ausencia de ansiedad; de 6 a 14 es leve y una puntuación superior a 15 indica ansiedad moderada o grave. El instrumento presenta buenos valores de consistencia interna (0.79-0.86) y una buena fiabilidad test-retest (0.96).

Escala de depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) (Hamilton, 1960). Se trata de una medida del perfil sintomatológico y gravedad del cuadro depresivo. Se

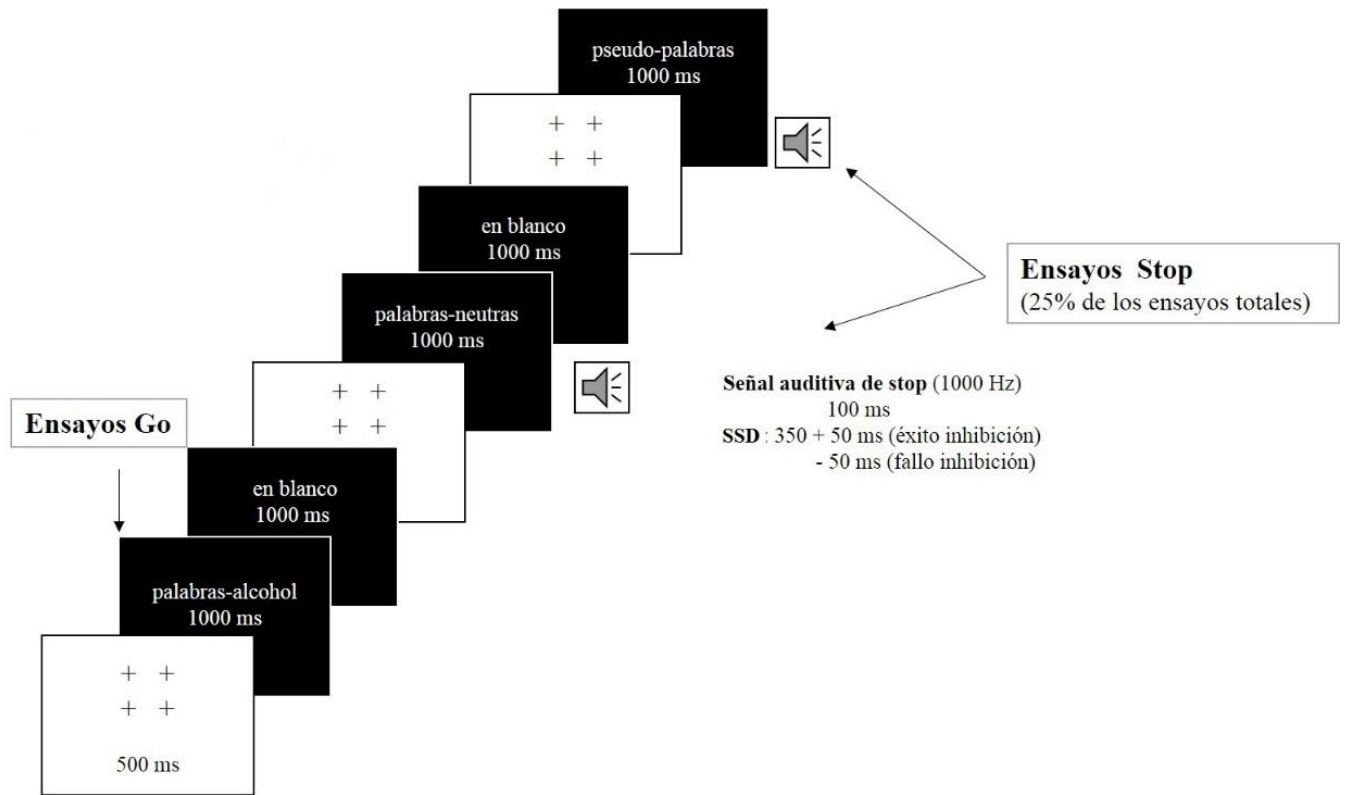
administra por un profesional clínico, explorándose sintomatología actual, a excepción de elementos relacionados con el sueño, que se refieren a un par de días anteriores a la evaluación. La puntuación global indica la gravedad de la depresión, existiendo diferentes puntos de corte. Los ofrecidos por Bech (Bech, 1996) son: de 0 a 7 puntos se considera que no hay aparición de síntomas depresivos; de 8-12 se considera depresión menor; de 13 a 17 moderada; de 18 a 19 depresión mayor y de 30 a 53 se presenta sintomatología más intensa de depresión mayor. La escala posee buena consistencia interna, con valores que oscilan entre 0.76 y 0.92 y su fiabilidad interjueces está entre 0.65 y 0.90.

3.2.1.2 Paradigma de la señal de stop modificada (MSST)

La tarea fue administrada en una pantalla retro-proyectada a una distancia de 60 cm del sujeto. Una serie de ensayos de decisión léxica rápida (categorización de palabras y pseudopalabras) formaron los estímulos principales, cada uno precedido de una diana visual en el centro de la pantalla (ver figura 3). En cada ensayo, el participante fue instruido para contestar lo más rápidamente posible y con la mayor precisión: pulsando un botón con el dedo índice izquierdo para pseudopalabras o un segundo botón con el índice derecho para palabras. Las instrucciones fueron presentadas oralmente y en la pantalla. Los estímulos representaron palabras traducidas al español desde una tarea de stop modificada previa (Zack et al., 2011); el procedimiento también puede ser verificado en un trabajo anterior (Sion et al., 2017). En la Tabla 1 se pueden consultar ejemplos y características de los estímulos léxicos utilizados en la tarea. Para la decisión léxica (ensayos Go), los bloques experimentales contenían 240 palabras ya sea con contenido neutro o relacionado con el alcohol (120 de cada tipo), junto a 240 pseudopalabras. Cada categoría estimular (palabras neutras, relacionadas con el alcohol o pseudopalabras) fue pareada en número de letras, sílabas, patrón de acentuación y frecuencia de uso (en el caso de palabras), con el fin de reducir posibles diferencias entre ellas. En primer lugar, dos bloques de práctica fueron utilizados (el primer bloque tenía la instrucción de categorizar palabras y pseudopalabras, mientras que en el segundo los participantes tenían que cancelar su respuesta motora cuando una señal auditiva de stop aparecía), con 32 palabras (16 neutras y 16 pseudopalabras). En segundo lugar, 8 bloques de estímulos fueron presentados, seleccionando para cada bloque 20 palabras de tipo neutro, 20 relacionadas con el alcohol y 40 pseudopalabras. La señal auditiva de stop fue aleatorizada en 25% de los ensayos para cada tipo de estímulo Go (con 80 palabras neutras y de alcohol y 80 pseudopalabras), permitiendo la extracción del tiempo de reacción a la señal de stop (*SSRT*, siglas en inglés *stop signal reaction time*) para cada categoría. El procedimiento fue similar a Logan colaboradores (Logan et al, 1997). Los eventos en cada ensayo fueron: un estímulo de fijación (+ + + +; 500 ms, centro de la pantalla) / 1000 ms en blanco/cadena de palabras (1000 ms Go; letra 18 pts) / 1000 ms en blanco. En los ensayos de Stop, un estímulo auditivo (1000 Hz, 100 ms) fue presentado, con una

demora de la señal de stop (*DM*, siglas en inglés *Stop Signal Delay*) variable, ajustada a 350 ms. Se implementó un algoritmo para el ajuste de la DM, empezando con una demora de 350 ms para adaptarse al rendimiento del participante. Si el sujeto retenía su respuesta correctamente, la DM incrementaba en 50 ms, aumentando la dificultad de la inhibición de la respuesta en el siguiente ensayo; si el sujeto fallaba en retener su respuesta, la DM disminuía en 50 ms, facilitando la inhibición el siguiente ensayo. De esta manera, el algoritmo ajustaba de manera progresiva la DM con el fin de identificar el intervalo temporal asociado al 50% de la inhibición con éxito. El valor de la DM utilizado para calcular la el tiempo de reacción a la señal de stop (SSRT) fue el DM promedio calculado para cada tipo de estímulo. Las variables resultantes de esta tarea conductual son los porcentajes de aciertos y Go y Stop durante los tres tipos de estímulos (% aciertos Go y % éxito Stop ante palabras neutras, relacionadas con el alcohol y pseudopalabras) y los tiempos de reacción correspondientes (Go RT N, Go RT Alc, Go RT Pse, SSRT N, SSRT Alc, SSRT Pse), así como el valor promedio de la demora media de la señal de stop (DM Alc, DM N y DM Ps) ante las tres condiciones.

Figura3. Tarea de Stop Modificada (MSST)



Nota: Una visión esquemática de la tarea de Stop modificada (MSST)(Sion et al., 2017), adaptado desde Zack colaboradores(Zack et al., 2011), que combina una tarea de decisión léxica (ensayos Go) con una de inhibición de la respuesta motora (ensayos Stop). En ensayos Go, los sujetos tenían que clasificar como palabras y no palabras diferentes estímulos léxicos (palabras relacionadas con el alcohol y palabras neutras y pseudopalabras) presionando dos botones diferentes. Los eventos en cada ensayo siguieron de esta manera: un estímulo de fijación (+ + +; 500 ms, centro de la pantalla) / 1000 ms en blanco/cadena de palabras (1000 ms señal Go; letra 18 pts) / 1000 ms en blanco. En los ensayos Stop, el participante tenía que retener su respuesta motora al aparecer una señal auditiva (1000 Hz, 100 ms duración), con una demora variable de la señal de stop ajustada desde 350 ms (incrementando en 50 ms en el caso de éxito en la inhibición y disminuyendo en 50 ms en fallo de la inhibición).

Tabla 1. Palabras utilizadas como estímulos en la tarea modificada de la señal de stop. Bloque de ensayos 1

Bloque 1											
Alcohol	L (x=6,4)	S (x=2,55)	Palabra	L (x=6,65)	S (x=3)	Pseudo ¹	L	S	Pseudo ²	L (x=6,5)	S (x=2,8)
pimplar	7	2	auditorio	9	5	dióngalo	8	4	runtario	8	4
bar	3	1	muro	4	2	pretilo	7	3	meslo	5	2
botella	7	3	marco	5	2	cun	3	1	mosne	5	2
vino	4	2	sótano	6	3	pránelo	7	3	trólano	7	3
bodega	6	3	tejado	6	3	tarna	5	2	teuleno	7	3
barril	6	2	concreto	8	3	potule	6	3	trontero	8	3
cointreau	10	2	cartero	7	3	teune	5	2	ruster	6	2
chato	5	2	zaguán	6	2	crunera	7	3	expurte	7	3
tinto	5	2	aviador	7	4	laro	4	2	cinodor	7	3
jarra	5	2	encerar	7	3	balzi	5	2	ontirar	7	3
ginebra	7	3	ascensor	8	3	cila	4	2	forenor	7	3
chupito	7	3	cálido	6	3	depanco	8	3	cádino	6	3
gintonic	8	3	pantalón	8	3	cánide	6	3	panjelón	8	3
resaca	6	3	cubierto	8	3	tránera	7	3	fullerto	8	3
bebida	6	3	cemento	7	3	bonena	6	3	vastendo	8	3
taberna	7	3	escenario	9	5	letenida	8	4	pluzonario	10	5
tostada	7	3	patio	5	3	eronor	6	3	explunio	8	4
bebe	4	2	casco	5	2	caniza	6	3	zísdo	5	2
bourbon	7	2	tímpano	7	3	carar	5	2	plasquino	9	3
abstinencia	11	5	punta	5	2	tundil	6	2	binca	5	2

L: número de letras de las palabras; S: número de sílabas de las palabras; x: Media aritmética.

3.2.2 Fase II

Tras haber sido desintoxicados (en el caso de que sea necesario) y después de haber sido informados del estudio firmaron el consentimiento informado. Posteriormente se llevaron a cabo dos sesiones de evaluación, una psicológica conformada por la cumplimentación de autoinformes y otra neuropsicológica. Se registró el patrón de consumo de alcohol, tabaco, cafeína y otras sustancias. Posteriormente se llevaron a cabo las exploraciones psicofisiológicas (registros simultáneos de EEG-MEG) en el Laboratorio del Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid (CTB-UPM). Se realizó una resonancia magnética funcional de los participantes dentro de las instalaciones del Hospital 12 de Octubre. Una vez completada la toda la evaluación el paciente continuó con el programa de alcoholismo del hospital.

3.2.2.1 Instrumentos de evaluación psicológica

En esta segunda fase del trabajo de investigación, además de la evaluación de la intensidad de la dependencia por el alcohol mediante la escala EIDA (Rubio et al., 1998), así como del cumplimiento de criterios de abstinencia con CIWA-R (Sullivan et al., 1989) y de las medidas de autoinforme de ansiedad y depresión de Hamilton, se recogieron datos con respecto a los componentes obsesivo-compulsivos de la dependencia, el deseo de beber y la impulsividad autoinformada:

Cuestionario de los componentes obsesivo-compulsivo del deseo (OCDS) (Rubio & López, 1999). Este cuestionario mide la intensidad del componente obsesivo de la bebida (preocupación) así como el compulsivo (consumo). Aborda la dependencia del alcohol desde el punto de vista de los trastornos obsesivo-compulsivos y pone la base de los componentes evaluados en el *craving* (deseo intenso de consumir). Contiene 14 ítems relacionados con los pensamientos o ideas sobre el consumo, la interferencia que pueden causar a nivel social, interpersonal o laboral, así como la frecuencia de consumo y la resistencia opuesta a él. La persona tiene cinco posibles respuestas tipo Likert (0-4). Tiene adaptación española, su coeficiente de consistencia interna es de 0.89, la fiabilidad test-retest de 0.95 y su validez convergente de $\rho = 0,53$.

Cuestionario de deseo basado en tres factores (CDB) (Montes, Urosa, Rubio, & Poyo, 2006). Evalúa el deseo de beber desde una perspectiva multidimensional. Fue construido a partir de ítems de varias escalas (ACQ, DAQ e ICS), tiene 30 ítems Likert que miden el *craving*, *priming*, la intensidad del deseo, el refuerzo positivo, negativo y social, el control del deseo y el grado de interferencia asociado. Tiene una alta consistencia interna (0.92), con una estructura de cuatro factores que explican el 52% de la varianza total: la consistencia interna de *craving/priming* es de 0.87, refuerzo positivo y negativo 0.87, incapacidad para mantener la abstinencia 0.78 y refuerzo social 0.72. Muestra buenos valores de validez convergente con EIDA y validez predictiva, ya que correlaciona positivamente con variables asociadas a la dependencia por el alcohol, como la edad de inicio de consumo habitual, dependencia y el consumo actual.

Escala de impulsividad de Barrat (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11) (Oquendo et al., 2001). Se trata de una medida autoaplicada de la impulsividad y se divide en tres subescalas: impulsividad cognitiva (8 ítems), motora (10 ítems) e impulsividad no planeada (12 ítems). Se contesta en una escala de 4 opciones de respuesta, en función de la frecuencia (0-nunca, 4 siempre o casi siempre). Desde el punto de vista clínico, el valor de la puntuación total resulta más relevante. El instrumento no está provisto de puntuaciones de corte, se sugiere utilizar la mediana de la distribución.

3.2.2.2 Instrumentos de evaluación neuropsicológica

Se han utilizado las siguientes pruebas neuropsicológicas para evaluar dimensiones cognitivas como atención, memoria inmediata, recuerdo demorado, control atencional y de la interferencia. Pruebas de *span* atencional (*Dígitos*) y memoria operativa (*Letras y Números*) así como de memoria inmediata (*Textos I*) y recuerdo demorado (*Textos II*) de la *escala de memoria de Wechsler (WMS)* (Wechsler, 1997). La batería WMS está traducida y adaptada a la población española (Pereña et al., 2004a), es de aplicación individual en adultos a partir de los 16 años y evalúa distintos aspectos del aprendizaje, memoria inmediata, de trabajo y a largo plazo. Consta de 11 pruebas más 5 optativos y dura aproximadamente 15 minutos. Para el presente trabajo, se han seleccionado solamente las pruebas Textos I y II, Dígitos y Letras y Números. Las pruebas de Textos I y II son exclusivamente verbales y contienen dos historias (textos A y B). En Textos I, el texto A se lee una vez, mientras que el texto B se lee dos veces, con el fin de facilitar el aprendizaje y la memoria demorada (Textos II). Es necesario que entre Textos I y II pasen entre 25 y 30 minutos para evaluar adecuadamente el recuerdo demorado. El cálculo de puntuaciones obtenidas da lugar a índices como pendiente de aprendizaje, recuerdo inmediato y demorado y porcentaje de retención y reconocimiento (se obtienen tanto puntuaciones directas como escalares, obtenidas de la tabla de baremación española, por grupos de edad). Las puntuaciones bajas en Textos I y II pueden sugerir un déficit en el aprendizaje y memoria de información auditiva. En Letras y Números, el sujeto es instruido para recordar los elementos presentados por vía auditiva y ordenarlos y agruparlos en orden numérico y alfabético, mientras el tamaño de las series va aumentando desde dos a ocho elementos. En la prueba de Dígitos, por otro lado, el sujeto tiene que ordenar una serie de dígitos en orden directo, por un lado y una serie en orden inverso, por otro. La batería WMS muestra valores aceptables de fiabilidad test-retest (0.62-0.82) y un alto acuerdo inter-jueces (0.90) (Pereña et al., 2004b).

Prueba atencional para la velocidad de procesamiento y *de control de la interferencia* mediante la prueba de palabras y colores *de Stroop* (Golden, 1978). Es una prueba de administración individual, que se aplica en niños y adultos, de aproximadamente 5 minutos de duración. Contiene 3 láminas: una en la que aparecen palabras (en negro) relacionadas con colores (rojo, verde y azul), otra en la que se presentan colores (bajo la forma XXXX, coloreados en rojo, verde y azul) y una final en la que aparecen palabras relacionadas con el color y que a su vez están impresas en tinta de colores diferentes a los escritos. El sujeto es instruido para leer lo más rápidamente la primera lámina (palabras o P), nombrar los colores en la segunda (colores o C) y en la tercera se le pide nombrar el color intentando no leer la palabra o corregirse en caso de error (palabras y colores o PC). Las tres láminas se realizan con un tiempo límite de 45 segundos. Los estímulos de esta prueba afectan a niveles básicos de la capacidad del sujeto para clasificar la información de su entorno y reaccionar de manera selectiva a esa información,

siendo este el caso en la prueba PC. Del test de Stroop se extraen tanto puntuaciones directas o brutas como puntuaciones escalares disponibles de la baremación española. El cálculo del control de la interferencia se realiza en base a la multiplicación de puntuaciones directas (corregidas con la edad a partir de los 45 años) obtenidas de P y C dividida entre la suma de P y C, dando como resultado la puntuación PC' estimada. El control de la interferencia es obtenido restando de PC directa la PC' estimada. La prueba muestra valores consistentes de fiabilidad test-retest, en torno a 0.80. El factor de interferencia muestra una fiabilidad aceptable, de 0.7 (TEA, 2010).

Prueba de flexibilidad cognitiva y control atencional *Rule Shift Cards* de la batería *BADS* (*Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome*) (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 1996). El propósito de la batería es evaluar las dificultades en la vida cotidiana asociadas al síndrome disejecutivo. El subtest *Rule Shift Cards* (o cartas con cambio de regla) es una medida simple de la habilidad para cambiar el set atencional de una regla a otra y mantener en la memoria operativa la información relevante en la tarea. Contiene 21 cartas de juego (póker) encuadradas, con elementos que varían en color (rojo y negro). En la primera parte de la prueba, se muestran las distintas tarjetas y el sujeto es instruido para contestar “Sí” a la carta roja y “No” a la carta negra. Se apunta el tiempo y el número de errores. En la segunda parte de la prueba, de nuevo se muestran las cartas una a una, aunque esta vez el sujeto tiene que contestar “Sí” cuando la carta que se muestra tiene el mismo color que la carta anteriormente presentada y “No” cuando la carta mostrada tiene un color diferente a la carta previa. Se vuelve a anotar el tiempo y el número de errores. El test da cuenta de una puntuación de perfil (0-4), que se calcula a partir del número de errores cometido y el tiempo de la segunda prueba. Su fiabilidad interjueces es de 1 para el índice de número de errores y de 0.98 para el tiempo para completar la prueba. La fiabilidad test-retest muestra buenos valores (75.9% acuerdo entre las dos puntuaciones).

3.2.2.3 Paradigma de la señal de stop modificada (MSST)

Se aplicó el paradigma conductual de la doble tarea de decisión léxica e inhibición de la respuesta motora de la Fase I, con las mismas características.

3.2.2.4 Registro simultáneo de la actividad eléctrica y magnética cerebral (EEG-MEG)

La actividad psicofisiológica fue registrada mediante 306 canales (102 magnetómetros, 204 gradiómetros planares) del sistema vectorview MEG (Elekta AB, Estocolmo, Suecia) y 60 canales EEG (Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finlandia), distribuidos según el sistema internacional 10-20 extendido (Chatrian, Lettich, & Nelson, 1985), utilizando el electrodo Cz como referencia online. La actividad fue registrada en el “Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional” (Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de

Madrid), dentro de una habitación aislada magnéticamente (Vacuumschmelze GmbH, Hanau, Alemania) con el fin de evitar interferencia externa en los datos recogidos. Se obtuvo la actividad psicofisiológica de todos los participantes en estado de reposo cerebral, durante 5 minutos, con los ojos cerrados y en estado activo, durante la realización del paradigma de stop modificado MSST. La forma de la cabeza fue obtenida utilizando un digitalizador en tres dimensiones FASTRAK (Polhemus, Colchester, Vermont). Tres puntos fiduciales (nasion, preauricular izquierdo y derecho) y al menos 300 puntos (coordenadas) de la superficie del cuero cabelludo fueron registrados para cada sujeto. Adicionalmente, cuatro indicadores de la posición de la cabeza (*HPI coils*) fueron colocados en la cabeza del participante, dos en los mastoides y dos en la frente. La posición de los *HPI coils* fue adquirida utilizando la herramienta FASTRAK y la estimación continua de la posición de la cabeza fue utilizada durante el registro, con el fin de seguir los movimientos de la cabeza. Adicionalmente, durante los registros se adquirió información sobre la actividad ocular (EOG) y cardíaca (ECG). La actividad fue filtrada online con un filtro paso-banda entre 0.1 y 330 Hz, y muestreada con una tasa de muestreo de 1000 Hz. Tras la adquisición de datos, y con el fin de reducir el ruido magnético originado fuera de la cabeza del participante, se ha utilizado un algoritmo (Taulu & Simola, 2006) de separación espaciotemporal de la señal (ventana de correlación 0.9, ventana temporal 10 s). El mismo algoritmo fue utilizado, en combinación con la información proporcionada por los *HPI coils*, para corregir los movimientos del sujeto durante el registro.

3.2.2.5 Adquisición de imagen: resonancia magnética funcional (RMN T1)

Se han adquirido imágenes del cerebro de los participantes mediante la técnica de resonancia magnética funcional (General Eléctrica, Signa Exite, 1.5t), con el fin de ser utilizada como base estructural del cálculo de fuentes de actividad cerebral registrada mediante EEG-MEG. Se utilizó una bobina (head-Beckham) de 8 canales, registrándose secuencias de imágenes en el plano sagital (Parámetros SAGITAL 3D FSPGR: TE: min full/Prep time: 600 ms, FA: 8°, BW: 15.63Hz, Matriz: 256 x256, NEX: 1; FOV: 25.6 cm, Thickness: 2 mm, Locs/slabs: 90, 90 cortes, Scan time: 9: 36 min).

3.3 Análisis de la actividad cerebral (Fase II)

3.3.1 Análisis de la señal psicofisiológica EEG en la tarea de stop modificada

Sabiendo que, en general, la dependencia del alcohol se relaciona con un déficit cognitivo difuso, aunque predominantemente relacionado con problemas a nivel atencional y ejecutivo (aparte de los relacionados con la memoria), en este estudio se pretendió evaluar su actividad bajo una tarea compleja, que requiere de procesos básicos atencionales y de toma de decisión (ejecutiva), así como de control inhibitorio.

Un primer objetivo de análisis fue averiguar u observar la actividad subyacente al proceso de toma de decisión léxica y la influencia del contenido relacionado con la sustancia en estos procesos. Para ello, fueron incluidos en un primer análisis solamente los ensayos de decisión léxica Go (sin los ensayos que incluían la señal de stop auditiva). En un segundo análisis, la actividad de interés fueron los ensayos de inhibición Stop, que se midió en torno al sonido, con el objetivo de estudiar la actividad relacionada con los ensayos de inhibición correcta e incorrecta.

Preprocesado señal EEG (BrainVision)

Los datos EEG fueron preprocesados *offline* y analizados con el programa Brainvision Analyzer 2.1 (Brain Products GmbH, Munich, Alemania). En primer lugar, se re-ajustó la tasa de muestreo a 500 Hz y un filtro paso-banda de 0.1 a 40 Hz (24 dB/oct) fue implementado al continuo EEG. Adicionalmente, se pasó un filtro *notch* a 50 Hz, con el fin de suprimir completamente la interferencia eléctrica ambiental. Posteriormente, los datos fueron re-referenciados a la actividad promedio de los canales.

Se utilizó el Análisis de Componentes Independientes (Infomax ICA, Brainvision Analyzer 2.1) para detectar y eliminar componentes relacionados con la actividad VEOG, HEOG o ECG. Los canales EOG y ECG fueron utilizados para una mejor visualización de los componentes relacionados con esa actividad.

3.3.1.1 Análisis PERs asociados al proceso léxico (N170 y N400)

Los datos fueron segmentados en bloques experimentales, desde -200 ms antes de la aparición del estímulo visual hasta 800 ms después, conteniendo todas las condiciones (palabras y pseudopalabras) y, tras la corrección con la línea base (-200 a 0 ms), se llevó a cabo una corrección de los artefactos semi-automática, eliminando actividad superior a ± 65 mV y rechazando segmentos con actividad ocular y muscular a través de la inspección visual de los datos segmentados. Una segmentación fue completada para cada tipo de estímulo o condición: palabras neutras, relacionadas con el alcohol, pseudopalabras, en la ventana temporal de -200 a 800 ms. El promedio de segmentos utilizados para cada condición fue: 118.4 (DT= 29.94) para ensayos que contenían palabras (58.6, DT = 15.33 and 59.8, DT = 15.53 para palabras relacionadas con el alcohol y neutras, respectivamente) y 122.59 (DT = 33.53) para ensayos con pseudopalabras. Pruebas T adicionales no mostraron diferencias entre los segmentos utilizados para cada condición ($t = -0.94$, $p = 0.362$ al comparar palabras relacionadas con alcohol con neutras y $t = 1.62$, $p = 0.113$ al comparar palabras y pseudopalabras). Finalmente, los ensayos de la misma categoría fueron promediados, generando un potencial evocado representativo (PER) por sujeto y condición. Tras el paso de promediado individual, el pico máximo global de amplitud y la latencia fueron calculados en la ventana temporal de 100 a 250 ms para el

componente N170 (en canales PO7, PO8, O1, Oz y O2) y en una ventana más tardía, de 300 a 600 ms para el componente N400 (en los canales C1,Cz, CP1, CP2). La actividad promedio alrededor del pico máximo de amplitud (10 segundos) y valores de latencia promedio fueron exportados y utilizados en el análisis estadístico.

3.3.1.2 Análisis PERs asociados a inhibición (N100 y P300)

En el caso de los ensayos Stop, las épocas libres de artefactos fueron segmentadas desde -500 ms antes del inicio del estímulo auditivo hasta 1200 ms después. La segmentación se realizó por separado para ensayos con inhibición correcta Stop y para ensayos con fallos en la inhibición (presencia de comisiones). El promedio de segmentos utilizados en el análisis fue de 31.269 (DT = 18.67) para los ensayos con inhibición correcta Stop y de 31.61 (14.031) para los ensayos con inhibición fallida (comisiones), sin diferencias significativas ($t = -0.149$, $p = 0.883$). Los ensayos de la misma categoría fueron promediados, generando un potencial evocado representativo (PER) por sujeto y tipo de ensayo (correcto o incorrecto). Tras el paso de promediado individual, el pico máximo global de amplitud y la latencia fueron calculados en la ventana temporal de 100 a 250 ms para el componente N100 (en canales frontales F1, Fz, F2, frontocentrales FC1, FC2 y centrales C1, Cz, C2) y de 280 a 400 ms para el componente P3 (en canales frontales F1, Fz, F2, frontocentrales FC1, FC2 y centrales C1, Cz, C2). La actividad promedio alrededor del pico máximo de amplitud (10 ms) y valores de latencias promedios fueron exportados y utilizados en el análisis estadístico.

3.3.2 Análisis de la señal combinada EEG-MEG en estado de reposo cerebral

Preprocesado de la señal combinada EEG-MEG (Fieldtrip, Matlab)

La actividad simultánea de 306 canales MEG y 60 canales EEG fue pre-procesada y analizada en conjunto. En primer lugar, se revisó el continuo y la presencia de canales malos (con excesivo ruido), con el fin de eliminarlos o interpolar su señal en los casos posibles. Posteriormente los datos EEG fueron re-referenciados al promedio de los canales válidos. La actividad ocular, muscular y *jumps* (ruido representado por “saltos” en la actividad de gradiómetros y magnetómetros) fueron identificados mediante un procedimiento automático disponible en Fieldtrip (Oostenveld, Fries, Maris, & Schoffelen, 2011) y confirmados visualmente. Un algoritmo basado en ICA fue utilizado con el fin de detectar y eliminar aquellos componentes que se relacionaban con la actividad EOG y ECG. Tanto la actividad en espectro de frecuencia (Hz) como en tiempo fue nuevamente inspeccionada. Los datos libres de artefactos fueron segmentados en épocas de cuatro segundos. Sólo aquellos sujetos con al menos 40 épocas o segmentos limpios fueron incluidos en el análisis.

Modelo de conducción

Las imágenes T1 fueron segmentadas en mapas de probabilidad de materia blanca, materia gris y líquido céfalo-raquídeo mediante la segmentación unificada de SPM 12 (Ashburner & Friston, 2005). Estos tres tejidos se combinaron para construir una máscara que definió la superficie interior del cráneo de cada participante. Las imágenes T1 fueron empleadas también para construir una máscara que defina la superficie exterior de la piel de cada participante.

Las imágenes T1 fueron procesadas empleando un algoritmo basado en *patches* (Torrado-Carvajal et al., 2016) para obtener imágenes de tomografía axial computarizada (TAC) equivalentes. Esta imagen recibe el nombre de pseudo-TAC, y permite una correcta estimación de la forma y grosor del cráneo. Dichas imágenes se emplearon para construir una máscara que definió la superficie externa del cráneo de cada participante.

31 de los sujetos analizados (16 pacientes, 15 controles) contaban con una resonancia magnética T1. Los otros 7 (3 pacientes y 4 controles) fueron procesados empleando la resonancia promedio MNI. En estos casos la resonancia promedio fue segmentada en mapas de probabilidad definiendo materia blanca, materia gris, líquido céfalo-raquídeo, hueso y tejido blando. Los tres primeros tejidos fueron combinados para crear una máscara que defina la superficie interna del cráneo. La segmentación de hueso se empleó para crear una máscara que defina la superficie externa del cráneo. Por último, la segmentación de tejido blando se empleó para construir una máscara que definió la superficie externa de la piel.

Las superficies definidas anteriormente fueron realineadas a la posición del participante durante el registro. En el caso de sujetos con imagen T1, la realineación se realizó manualmente mediante una combinación de rotación y traslación. En el caso de sujetos sin imagen T1, la resonancia promedio fue realineada automáticamente a la forma de la cabeza del participante mediante una combinación de rotación, traslación y escalado no uniforme, con el fin de adaptar el modelo a la forma de cada cabeza individual.

Las tres superficies definidas anteriormente se emplearon, mediante un algoritmo de elementos de contorno (OpenMEEG, (Gramfort, Papadopoulos, Olivi, & Clerc, 2010)) para generar un modelo de conducción de la cabeza. Dicho modelo fue utilizado como modelo directo de propagación de las corrientes eléctricas medidas por EEG y los campos magnéticos medidos con MEG.

Reconstrucción de fuentes

La reconstrucción de fuentes se realizó para un mallado tridimensional uniforme de fuentes definidas en espacio MNI y separadas 1 cm en las tres direcciones. Solamente las fuentes en el

interior del cráneo fueron consideradas, resultando un modelo con 2459 fuentes. Cada fuente fue etiquetada de acuerdo al atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL, (Tzourio-Mazoyer et al., 2002)), seleccionando únicamente las fuentes etiquetadas como una de las 74 regiones corticales. Finalmente 1160 áreas fueron etiquetadas como pertenecientes a regiones corticales.

Estas fuentes fueron transformadas linealmente a la cabeza del sujeto, usando la resonancia T1 del mismo, si existía, o la digitalización de su cráneo en caso contrario. La posición de las fuentes, el modelo de conducción y la posición de los sensores fueron combinados para obtener un *lead field* por separado para EEG y MEG.

Los segmentos de datos de 4 segundos fueron filtrados por bandas (para los análisis de conectividad) o entre 2 y 45 Hz (para los análisis de potencia), empleando un filtro FIR de 1800 muestras y un relleno de 2 segundos de datos reales a cada lado, con el fin de evitar efectos de borde. Los datos filtrados se utilizaron para construir una matriz de covarianza por época, y dichas matrices fueron promediadas para obtener una matriz de covarianza por sujeto y banda. Con el fin de permitir la reconstrucción simultánea de EEG y MEG, tanto los *lead fields* como la matriz de covarianza fueron normalizados para cada sujeto, de forma que las amplitudes de los distintos tipos de canales fuesen comparables (OHBA Analysis Group, 2018).

Por último, las series temporales en el espacio de fuentes fueron construidas utilizando un filtro espacial basado en *beamformers* usando el algoritmo lineal de mínima varianza (LCMV, *Linearly Constrained Minimum Variance*) (Van Veen, van Drongelen, Yuchtman, & Suzuki, 1997).

3.3.2.1 Análisis de frecuencias en estado de reposo

La información espectral en el espacio de fuentes fue calculada mediante el método de periodogramas promediados. Se calculó un periodograma por cada fuente y época de 4 segundos, empleando una ventana de *Hann* como taper, y promediándose después los periodogramas de las distintas épocas. Posteriormente, se normalizó la potencia obtenida con la potencia global entre 2 y 45 Hz, obteniendo por lo tanto el valor relativo del espectro de potencia para cada paso de frecuencia, fuente y sujeto. Este valor representa la densidad espectral de potencia (PSD, Power Spectral Density) normalizada por cada fuente.

El parámetro empleado para estudiar el espectro de frecuencias fue la **frecuencia mediana** (MF – *Median Frequency*), un parámetro que ha mostrado ser útil para caracterizar adecuadamente el espectro de potencias (Tonner & Bein, 2006) y que muestra buenos valores de discriminación entre grupos con patología neurodegenerativa y sin ella (Poza, Hornero, Abasolo, Fernandez, & Garcia, 2007). La frecuencia mediana representa una medida de resumen del contenido del

espectro de frecuencias. Se define como la frecuencia que abarca el 50% de la potencia espectral en la banda analizada:

$$0.5 \sum_{2 \text{ Hz}}^{45 \text{ Hz}} \text{PSD} (f) = \sum_{2 \text{ Hz}}^{\text{MF}} \text{PSD} (f)$$

Dado que las épocas tienen una longitud de 4 segundos, la PSD tiene una resolución espectral de 0.25 Hz, y por tanto la MF sólo podrá tomar valores múltiplos enteros de 0.25 Hz.

3.3.2.2 Análisis de conectividad funcional en estado de reposo

El análisis de la conectividad funcional (CF) fue llevado a cabo utilizando la hipótesis de la sincronización en fase (Rosenblum et al., 2001) y evaluado a través de una versión modificada del índice de *Phase Locking Value* (PLV) (Lachaux et al., 1999) denominada *corrected imaginary PLV* (ciPLV) (Bruna, Maestu, & Pereda, 2018). El índice de sincronización en fase (PLV) es una manera de estimar la conectividad funcional del cerebro, al medir la relación lineal entre fases de dos señales a comparar, sin tener en cuenta su amplitud. Su cálculo se realiza en bandas estrechas de frecuencias. El índice de conectividad PLV es calculado a través de las diferencias de fases instantáneas entre dos señales. Para cada punto temporal, se calcula o se construye un vector de módulo uno y con fase igual a la diferencia de fase entre las fases instantáneas de las dos señales. El valor de PLV para cada segmento se calcula como el módulo del vector promedio para el par de señales k e l :

$$PLV_{j,k} = \left| \frac{1}{T} \sum_t e^{-j(\psi_k(t) - \psi_l(t))} \right|$$

donde $\psi_k(t)$ es la fase instantánea de la señal k en el instante t , y T es el número de puntos temporales por segmento. El PLV altamente sensible a sincronizaciones a retardo nulo, que a menudo son consideradas artefactuales (Stam, Nolte, & Daffertshofer, 2007). Con el fin de corregir este sesgo, en este trabajo se empleó la versión modificada denominada ciPLV:

$$ciPLV_{j,k} = \frac{\left| \Im \left\{ \frac{1}{T} \sum_t e^{-j(\psi_k(t) - \psi_l(t))} \right\} \right|}{\sqrt{1 - \left| \Re \left\{ \frac{1}{T} \sum_t e^{-j(\psi_k(t) - \psi_l(t))} \right\} \right|^2}}$$

donde $\Im \cdot$ y $\Re \{ \cdot \}$ representan, respectivamente, las partes real e imaginaria.

Con el fin de reducir la dimensionalidad de las matrices de conectividad, los valores PLV fueron promediados para cada par de áreas definidas en el atlas Harvard-Oxford reducido. Los valores finales de ciPLV entre las áreas A y B fueron calculados de la siguiente manera:

$$ciPLV_{A,B} = \frac{1}{N_A N_B} \sum_{N_A} \sum_{N_B} ciPLV_{A_k B_j}$$

donde N_A es el número de fuentes en el área A y A_k es la fuente k dentro del área.

La fase instantánea de las señales fue obtenida a través de la señal analítica de Hilbert, con 2000 muestras de datos en cada lado como relleno con el fin de evitar efectos de borde. Dado que la conectividad funcional requiere que la señal a analizar sea de banda estrecha (Pereda, Quiroga, & Bhattacharya, 2005), el cálculo de PLV se ha realizado por separado en cada una de las bandas clásicas de frecuencia: theta (4 a 8 Hz), alfa (8 a 12 Hz), beta 1 (12 a 20 Hz), beta 2 (20 a 30 Hz) y gamma (30 a 45 Hz).

El resultado de los análisis de CF es, por tanto, una matriz de 74 x 74 regiones por sujeto y banda de frecuencia analizada.

3.3.2.3 Aplicación de la teoría de grafos a la conectividad funcional del cerebro.

Parámetros de red

Con el fin de profundizar en la caracterización de los datos de conectividad funcional hallados, se procedió a calcular parámetros de red a nivel local y global, para las conexiones significativamente diferentes entre pacientes y controles. Así, las matrices pesadas indirectas de ciPLV para las bandas Beta2 y Gamma en las 74 regiones de interés (atlas AAL) fueron sometidas a análisis de grafos con ayuda del programa BCT (Brain Connectivity Toolbox, (Rubinov & Sporns, 2010)).

La teoría de grafos puede ser aplicada al estudio de la conectividad estructural, funcional y efectiva a todos los niveles (Fornito et al., 2016). Generalmente, los grafos se componen de un conjunto de nodos o vértices (V) (correspondientes a neuronas o regiones) y la conexión entre esos nodos o *edges* (E) (correspondientes a sinapsis o vías/trayectorias o dependencias estadísticas entre elementos neurales); $G = (V, E)$. Las conexiones entre nodos se representan en una matriz pesada (W). En esta matriz, el peso (w) de la conexión entre el nodo i y el nodo j es capturado por el elemento w_{ij} del grafo. En su forma más simple, los grafos pueden ser descritos por una matriz de conexiones o matrices adyacentes con elementos binarios que representan la presencia o ausencia de conexiones directas entre pares de nodos. Al construir redes pesadas en técnicas de neuroimagen, las conexiones más débiles representan una limitación importante para el análisis de grafos, ya que pueden introducir correlaciones espúreas en la matriz, añadiendo ruido a la red. En consecuencia, se empleó una versión binarizada de la matriz de conexiones original de cada sujeto, utilizando un umbral aleatorio (τ). Cualquier conexión con un valor por debajo del umbral seleccionado fue ajustada a 0 y los valores

mayores fueron ajustados a 1. $w_{ij} < \tau = 0$; $w_{ij} \geq \tau = 1$. El umbral τ fue ajustado a 0.10 y se obtuvieron matrices binarizadas indirectas con el fin calcular parámetros de red.

Los gráficos de redes cerebrales pueden ser examinados cuantitativamente en cuanto a grados y fuerzas de conexiones para cada nodo, grados de correlaciones, coeficientes de agrupación/clustering, longitudes de vías (distancias), eficiencia, medidas de centralidad, entre otras muchas medidas de teoría de grafos (Rubinov & Sporns, 2010). De estas medidas posibles, se expone en adelante aquellas empleadas en el análisis de este trabajo.

El grado o *degree* de conexiones a cada nodo es una medida simple local que mide el número de *links* conectados a cada nodo de la red, coincidiendo con el número de vecinos de ese nodo. El valor individual de grado refleja la importancia de cada nodo en la red. Este valor es calculado como el número total de elementos únicos distintos de cero de la matriz. Se define como:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$$

Donde k_i es el grado del nodo, N representa a todos los nodos de la red, a_{ij} es el estado de la conexión entre i y j ; $a_{ij}=1$ cuando el link (i,j) existe o son vecinos y es $= 0$ en caso contrario.

El coeficiente de agrupamiento o *clustering* (C) es una medida de **segregación** de la red, que cuantifica la tendencia para formar grupos. Es definido como la media del C de cada nodo i . El C_i de cada nodo es la proporción de conexiones entre nodos cercanos, divididos entre el número de conexiones posibles entre ellos. Así, C es calculado para cada nodo como la proporción de nodos vecinos interconectados entre sí. Si el nodo v_1 está conectado a v_2 y v_3 , esto constituye un triángulo cerrado y uno abierto si no lo están. C es por lo tanto $n_{\text{cerrado}}/(n_{\text{cerrado}} + n_{\text{abierto}})$. El coeficiente de agrupamiento se define como la conectividad de gráficos de nodos triples y muestra la probabilidad media que los “vecinos” de dos nodos directamente conectados son directamente conectados también. Cuantifica la robustez del rendimiento de la red cerebral en la transmisión de información. Cuanto mayor es el valor de C, mayor es el mayor número de nodos triples interconectados y más alta es la robustez. El cálculo del coeficiente de agrupamiento se realiza de la siguiente manera:

$$C_i = \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)}$$

donde C_i es el coeficiente de clustering de cada nodo, E_i es el número de conexiones entre los vecinos de i y k_i es el grado de conexión del nodo i , por ejemplo el número de vecinos del nodo.

La *longitud de vía característica* (Watts & Strogatz, 1998) es otra medida de integridad de la red, inversamente proporcional a la eficiencia globales. Es definida como el promedio de las

vías más cortas entre cada par de nodos conectados, determinada a partir de las *distancias*, que representa el cálculo de número mínimo promedio de pasos que se requieren para ir de un nodo a otros, pasando por otras conexiones. Las distancias se computan como:

$$d_{ij} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} a_{uv}$$

donde $g_{i \leftrightarrow j}$ es la vía más corta entre i y j . $d_{ij} = \infty$ para los pares de nodos desconectados.

La longitud de vía característica se calcula como:

$$L = \frac{1}{n} \sum_{j, h \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1}$$

donde L_i es la distancia media entre el nodo i y el resto de nodos de la red; n es el número de nodos.

La *eficiencia global* (Latora & Marchiori, 2001) es una medida de **integridad** de la red, calculada a través de la media aritmética de las vías inversas más cortas entre cada par de nodos y es inversamente proporcional a la longitud característica de la vía. Su fórmula es:

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$$

donde E_i es la eficiencia del nodo i .

La *eficiencia local* (Latora & Marchiori, 2001) es la eficiencia global calculada en la vecindad del nodo y está relacionada con el coeficiente de agrupamiento, constituyéndose como una medida más de segregación de la red. Su fórmula es:

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} loc, i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j, h \in N_i} a_{ij} a_{jh} [d_{ij}(N_i)]^{-1}}{n-1}$$

donde $E_{loc, i}$ es la eficiencia local del nodo i y $d_{jh}(N_i)$ es la longitud de la vía más corta entre j y h , conteniendo solamente los vecinos de i .

Para cada matriz individual binaria indirecta, fueron calculadas las medidas de eficiencia global y longitudes de vías características (a partir de la matriz de distancias) para las bandas Beta2 y Gamma. A nivel local, se calcularon parámetros como el grado de conexiones que recibe cada nodo o región, el nivel de agrupamiento de las conexiones para cada nodo y la eficiencia local, tanto en el caso de Beta2 como Gamma.

3.4 Análisis estadístico

3.4.1 Fase I

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete SPSS v.22 (IBM, Armonk, NY, EEUU). Primero se comprobó la normalidad de la distribución de los datos mediante las pruebas de *Kolmogorov Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk*. Para variables sociodemográficas (como la edad) se utilizaron medidas paramétricas de comparación como *t de Student* y para variables nominales u ordinales el índice *Chi Cuadrado*. Para la comparación de los datos obtenidos por ambos grupos en las variables de la tarea de Stop Modificada, se optó por el estadístico no paramétrico *U de Mann Whitney*, al no cumplirse el supuesto de normalidad. Posteriormente, se usó la prueba no paramétrica para variables relacionadas de *Friedman* en la comparación de distribuciones de las variables de la tarea de Stop Modificada, y la prueba de *Wilcoxon* de los rangos con signo en comparaciones de variables relacionadas dos a dos, para comprobar el sentido de las diferencias, usando la corrección para múltiples comparaciones. Al tratarse de tres comparaciones post-hoc el nivel de significación necesario fue $p=0.017$. Para comprobar la capacidad de la tarea modificada de stop en la correcta detección de casos, se realizó un análisis de *Curva ROC* para obtener la sensibilidad y especificidad para las los tiempos de reacción (TR) Go, Stop y DM de la señal de stop ante las tres categorías estímulares (neutras, relacionado con alcohol y pseudopalabras).

De manera adicional al análisis publicado en el trabajo de Sion y colaboradores (2017), se realizó un análisis de correlaciones mediante el estadístico no paramétrico *Rho de Spearman*, entre las principales medidas de tiempo de reacción y demoras medias de la señal de stop y las variables relacionadas con la dependencia, así como puntuaciones de ansiedad y depresión autoinformadas.

3.4.2 Fase II

Medidas de autoinforme y pruebas neuropsicológicas. Paradigma MSST.

Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS v22. Para variables nominales, como el nivel educativo, se utilizó la prueba de *Chi Cuadrado*. Se comprobó la normalidad, mediante el test de *Shapiro-Wilk*, de variables cuantitativas como puntuaciones de autoinformes, pruebas neuropsicológicas y tiempos de reacción del paradigma conductual. Para las variables psicológicas y neuropsicológicas cuantitativas, se calcularon las diferencias intergrupales mediante el test *T de Student*, al cumplirse el supuesto de normalidad.

En el caso de los tiempos de reacción y porcentajes de acierto Go y Stop de la tarea MSST se optó por un abordaje diferente de los datos a la primera fase del trabajo de investigación, donde se utilizaron medidas no paramétricas para el análisis de índices que no se distribuían

normalmente. En esta segunda fase del estudio se optó por la transformación de los datos a una escala de logaritmo natural (Ln) con el fin de alcanzar la normalidad y permitir el uso de estadísticos paramétricos como el análisis de la varianza de medidas repetidas (*ANOVA-MR*). En el caso de valores negativos, como las amplitudes medias para el componente N100, el cálculo se realizó restando un valor constante (100) al valor promedio de voltaje y transformando ese nuevo valor a Ln . Tanto en el caso de las medidas de reacción y tasas de acierto en la tarea conductual, como en las medidas de parámetros de actividad psicofisiológica (amplitudes y latencias promedio de componentes de potenciales evento-relacionados) fue necesaria una exploración de los datos y eliminación de *outliers* (puntuaciones atípicas extremas). Este paso se realiza previamente a la transformación de los datos a escala Ln , ya que la presencia de *outliers* puede dificultar la normalización de los datos.

Por último, de manera similar al análisis de la primera fase de investigación, se realizaron estudios de correlaciones de *Pearson* entre las medidas principales Stop, neuropsicológicas, clínicas relacionadas con el consumo y de autoinformes relacionadas con la impulsividad, ansiedad y depresión.

Medidas del paradigma conductual MSST

Posteriormente, sobre las transformaciones a Ln de los datos conductuales de la tarea, se han realizado tres análisis de *ANOVA-MR* de dos factores, con correcciones post-hoc *Bonferroni*: para *tiempos de reacción* (2 niveles: RT Go y SSRT) y *condición* (3 niveles: palabras de alcohol, neutras y pseudopalabras) por un lado, y *porcentajes de éxito* (% Aciertos Go y % Aciertos Stop) y *condición* por otro, con *Grupo* como factor inter-sujeto. Un tercer *ANOVA* de medidas repetidas fue calculado para las demoras medias de la señal de stop (3 condiciones: alcohol, neutras y pseudopalabras). Adicionalmente, valores de tamaño del efecto y potencia de los índices también fueron calculados.

Análisis PER en MMST

Se comprobó la normalidad de los parámetros PER de voltaje y latencia promedios. Aunque las latencias generalmente presentan distribuciones de tipo normal, las amplitudes medias PERs no se suelen comportar del mismo modo, como ocurre es el caso de este estudio. Por lo tanto, se empleó la transformación a una escala de logaritmo natural (Ln) con el fin de calcular estadísticos paramétricos.

Fue realizado mediante ANOVA de medidas repetidas (ANOVA-MR) de dos componentes: N170 y N400, utilizando correcciones *Greenhouse-Geisser* en el caso de esfericidad no asumible.

Para cada componente, 4 análisis diferentes fueron realizados: por un lado, se analizaron dos análisis para la amplitud y latencia promedio PER incluyendo en el ANOVA-MR la *lexicalidad* (voltaje y latencia ante palabras vs pseudopalabras) y *electrodo* (localización PER) como variables y *Grupo* como factor inter-sujeto. Por otro lado, para observar la influencia del contenido de la palabra en parámetros ERP, se realizaron dos análisis separados para amplitud y latencia incluyendo *tipo de palabra* (relacionada con el alcohol o palabras de tipo neutro) y *localización ERP* (electrodos) como variables, con *Grupo* como factor inter-sujeto

El componente N400 se caracteriza por ser mantenido en el tiempo, por lo que el análisis PER clásico (ej. de amplitud y latencia) no permite capturar todas sus facetas. Para resolver esta dificultad, el análisis estadístico fue complementado con el test no paramétrico de permutaciones basado en clústeres (*Cluster-based Permutation Test*, CBPT) (Maris & Oostenveld, 2007). Este análisis fue originalmente diseñado para enfrentar el problema de las comparaciones múltiples (en nuestro caso muestras de tiempo por número de canales) al unificar datos contiguos de puntos temporales en grupos o *clusters* y después estudiar el *cluster* como un conjunto. Adicionalmente, este test no paramétrico busca diferencias entre grupos o condiciones sin restricciones, permitiendo diferencias libres de modelo no explicables por el azar.

El análisis estadístico de la actividad evocada por la tarea (desde el inicio del estímulo léxico hasta 800 ms después) se realizó empleando un CBPT. En un primer paso se realizó un análisis estadístico individual para cada electrodo (región), comparando los valores de amplitud (en cada punto temporal de la época) entre los dos grupos mediante un test ANOVA de medidas repetidas (grupos x condiciones). Aquellos electrodos e instantes temporales que resultaron significativos con un nivel de $\alpha=0.05$ fueron etiquetados y agrupados en clústeres de elementos contiguos espacial y temporalmente. Posteriormente se determinó el estadístico característico del clúster, consistente en la suma de los estadísticos de todos los elementos pertenecientes a dicho clúster. Los clústeres resultantes se compararon contra una distribución nula generada a partir de particiones aleatorias en los datos. Se realizaron 2.000 permutaciones, en las que los sujetos y condiciones fueron etiquetados de forma aleatoria, y se calculó el estadístico característico del clúster mayor. El p-valor característico del clúster, según este procedimiento, será el tanto por 1 de clústeres aleatorios cuyo estadístico característico sea mayor al del propio clúster. Se consideraron significativos aquellos clústeres cuyo p-valor característico resultase ser menor de 0.05.

PERs asociados a la inhibición (motora) Stop

Se procedió a calcular 4 análisis de medidas repetidas ANOVA MR, incluyendo las variables *Stop* (2 niveles: ensayos con éxito en la inhibición y ensayos fallidos, con comisiones) y *electrodo* (localización PER) para voltaje y latencia por separado, asociados al componente N100 y para voltaje y latencia del componente P300. *Grupo* fue incluida como variable inter-sujeto en todos los análisis.

Al igual que en el análisis estadístico de la actividad PER asociada los procesos léxicos, se ha computado el test no paramétrico de permutaciones basado en clústeres CBPT, ya que permite detectar clústeres de información relacionada con el proceso cognitivo de una manera complementaria al análisis clásico de ondas promediadas PER y una exploración de los datos libre de modelos, buscando diferencias entre variables sin restricciones. El análisis estadístico se realizó en torno a la actividad relacionada con la inhibición correcta (ensayos con éxito en la retención de la respuesta motora) e incorrecta (comisiones) y para ambos grupos de estudio, desde el inicio del estímulo auditivo hasta 500 ms después. Fue computado para cada electrodo o área, comparando valores de amplitud en cada punto temporal, entre los dos grupos, similar al diseño de ANOVA-RM realizado previamente. Aquellos electrodos e instantes temporales que resultaron significativos con un nivel de $\alpha=0.05$ fueron etiquetados y agrupados en clústeres de elementos contiguos espacial y temporalmente. Posteriormente se determinó el estadístico característico del clúster, consistente en la suma de los estadísticos de todos los elementos pertenecientes a dicho clúster. Los clústeres resultantes se compararon contra una distribución nula generada a partir de particiones aleatorias en los datos. Se realizaron 2.000 permutaciones, en las que los sujetos y condiciones fueron etiquetados de forma aleatoria, y se calculó el estadístico característico del clúster mayor. El p-valor característico del clúster, según este procedimiento, será el tanto por 1 de clústeres aleatorios cuyo estadístico característico sea mayor al del propio clúster. Se consideraron significativos aquellos clústeres cuyo p-valor característico resultase ser menor de 0.05.

Potencia (MF) en fuentes EEG-MEG

El análisis estadístico de los resultados de MF se realizó empleando un CBPT. En un primer paso se realizó un análisis estadístico individual para cada fuente, comparando los valores de MF entre los dos grupos mediante una prueba *t* de Student. Aquellas fuentes que resultaron significativas con un nivel de $\alpha = 0.01$ fueron etiquetadas y agrupadas en clústeres de fuentes contiguas espacialmente y cuyas diferencias tuvieran el mismo signo. Posteriormente se determinó el estadístico característico del clúster, consistente en la suma de los estadísticos de todas las fuentes pertenecientes a dicho clúster.

Los clústeres resultantes se compararon contra una distribución nula generada a partir de particiones aleatorias en los datos. Se realizaron 100.000 permutaciones, en las que los sujetos fueron etiquetados de forma aleatoria, y se calculó el estadístico característico del clúster mayor. El p -valor característico del clúster, según este procedimiento, será el tanto por 1 de clústeres aleatorios cuyo estadístico característico sea mayor al del propio clúster. Se consideraron significativos aquellos clústeres cuyo p -valor característico resultase ser menor de 0.05.

Conectividad (ciPLV) en fuentes EEG-MEG

El análisis estadístico de los resultados de CF se realizó empleando un CBPT. En un primer paso se realizó un análisis estadístico individual para cada par de regiones, comparando los valores de CF entre los dos grupos mediante una prueba t de Student. Aquellas conexiones que resultaron significativas con un nivel de $\alpha = 0.01$ fueron etiquetadas y agrupadas en clústeres de conexiones contiguas y cuyas diferencias tuvieran el mismo signo. En este caso se definieron como conexiones contiguas aquellas que compartieran una de sus regiones, de forma que todas las regiones pertenecientes a un clúster pueden conectarse con todas las demás a través de conexiones significativas. Posteriormente se determinó el estadístico característico del clúster, consistente en la suma de los estadísticos de todas las conexiones pertenecientes a dicho clúster.

Los clústeres resultantes se compararon contra una distribución nula generada a partir de particiones aleatorias en los datos. Se realizaron 100.000 permutaciones, en las que los sujetos fueron etiquetados de forma aleatoria, y se calculó el estadístico característico del clúster mayor. El p -valor característico del clúster, según este procedimiento, será el tanto por 1 de clústeres aleatorios cuyo estadístico característico sea mayor al del propio clúster. Se consideraron significativos aquellos clústeres cuyo p -valor característico resultase ser menor de 0.05.

Parámetros de la red (conectividad ciPLV)

Para comparar entre grupos las medidas globales de eficiencia y longitudes de vía características en las bandas de frecuencia Beta2 y Gamma, se utilizó el estadístico t de Student. En el caso de los parámetros a nivel local, el análisis fue realizado mediante ANOVA-MR, incluyendo como variables parámetro de la red (3 niveles: *degree*/ grado de conexiones para cada nodo, nivel de agrupamiento o triángulos de conexiones asociados a cada nodo y eficiencia local de cada nodo) y nodo (74 regiones atlas AAL), así como Grupo (pacientes y controles). Se calcularon dos ANOVA-MR diferentes, uno para la banda Beta2 y otro para Gamma.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados Fase I: Paradigma conductual de Stop modificada

A continuación, se presentan los datos sociodemográficos, clínicos y del paradigma de la señal de stop modificada de la fase I del trabajo de investigación realizado (N = 85 pacientes con dependencia por el alcohol, 27 participantes sanos).

Datos sociodemográficos

La edad media del grupo de los pacientes era de 46.51 (DT= 7.88), mientras que la del grupo de participantes sanos fue de 39.37 (DT= 12.41), sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($t = 2.813, p = 0.08$). El género se distribuye de manera similar en ambos grupos ($Chi Cuadrado < 0.001, p = 0.996$), con un 25.9 % de los participantes siendo mujeres en cada grupo y 74.1 % varones (7 mujeres y 20 varones en el grupo control y 22 mujeres y 63 varones en el grupo de pacientes). El nivel de estudios se distribuye de manera similar entre ambos grupos ($Chi Cuadrado = 6.122, p = 0.106$).

Variables relacionadas con el consumo de alcohol en el grupo de pacientes

La edad media de inicio de consumo de alcohol se sitúa en los 18,8 años (DT 8.5), la de primer abuso 26,7 (DT 11.7) y la de dependencia 34,4 (DT 11.7). La media de los gramos de alcohol consumidos por los pacientes se sitúa en 270.6 (DT 286). El consumo de esta sustancia es predominantemente de tipo solitario (40%) y mixto (50%), con un número reducido de los sujetos teniendo un consumo en entornos sociales (10%). Un 74.6% de los pacientes presentaba un consumo excesivo diario y el resto de sujetos tenían un consumo excesivo de fin de semana (7%), esporádico (9%) o un consumo bajo diario combinado con excesivo esporádico (8.5%). El ritmo de este consumo era continuo en la mayoría de los casos (68.1%), seguido por un ritmo concentrado (31.9). El grado de embriaguez alcanzado se distribuye de manera similar entre los pacientes, siendo alto (33.3%), moderado (34.9%) o bajo (31.7%). El deseo de beber alcohol ocurre en un 49.3% de los casos, mientras que 50.7% pacientes no lo presentan. La pérdida de control subjetiva ocurre para 67.1% de los pacientes estudiados (un 32.9% afirman no percibirla).

El consumo de otras sustancias fue también medido. La mayoría de sujetos afirman consumir tabaco de manera dependiente (un 81.9%), y tomar café de manera ocasional (58.3%). En el caso de otras drogas, 67.6% de los pacientes no consumieron cannabis, mientras que 58.3% lo consumieron en el pasado de manera ocasional y 12.7 % de ellos afirman haber abusado en alguna ocasión de esta sustancia, mientras un 4.2 % mantuvieron un consumo diario. Un 65.3% no consumieron cocaína, 16.7% la consumieron de manera ocasional en el pasado, 4.2% han

abusado alguna vez y 13.9% afirman haber tenido un consumo dependiente de la cocaína. En cuanto a otras sustancias, como anfetaminas, alucinógenos y opiáceos, un número muy reducido de paciente han consumido alguna vez (aprox. 5%) o presentado abuso (2.8%).

Adicionalmente, en cuanto a los antecedentes familiares de adicción, un 59.7 % de los pacientes presenta historia de alcoholismo y un 12.5% tienen historial de conductas adictivas en familiares de primer grado.

Datos psicopatológicos del grupo de pacientes

En el EIDA se observó una media de 29.57 (DT 16.66). Los pacientes no mostraron síntomas clínicos de ansiedad ni depresión según las Escalas de Ansiedad (media 10.54 y DT 9.1) y Depresión de Hamilton (media 8,94 y DT 7.73), según criterios de Bech (1996; 2005).

Medidas del paradigma conductual de stop modificado

Las pruebas de normalidad de *Kolmogorov-Smirnov* y/o *Shapiro-Wilk*, revelaron que la tarea de Stop Modificada no se distribuía normalmente, por lo que se emplearon medidas no paramétricas. En la Tabla 2, aparecen los tiempos de reacción de Go, Stop, errores léxicos y comisiones y las DM para la tarea de Stop Modificada, junto a comparaciones mediante *U de Mann Whitney* entre pacientes y controles.

Tabla 2. Medias, rangos promedios y Z (U de Mann Whitney) de las principales medidas de la tarea modificada de Stop

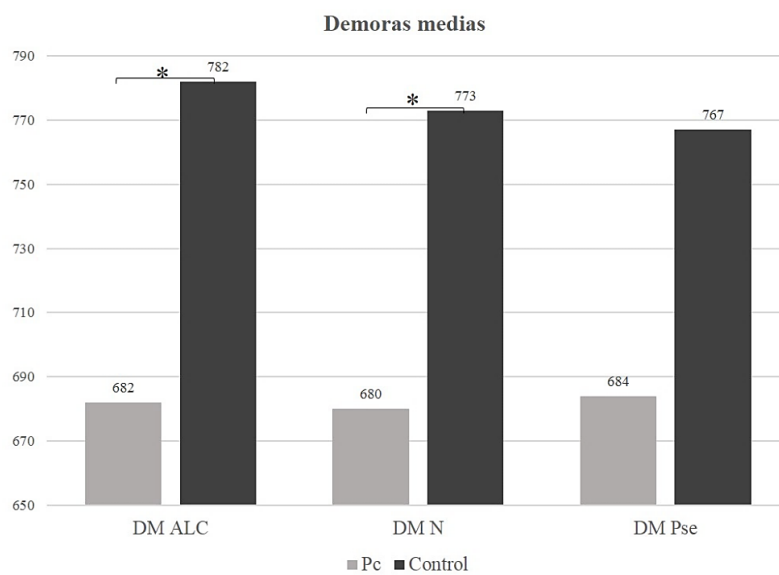
Variables Stop	Grupo	Media	DT	Rango medio	Z (U Mann-Whitney)	p
<i>Go RT Alc Cor</i>	1	1008.68	146.37	53.02	-1.427	0.153
	2	1081.37	199.22	63.11		
<i>Go RT Alc Incor</i>	1	682.55	413.32	52.78	-1.568	0.117
	2	799.49	483.94	63.85		
<i>Stop RT Alc Incor</i>	1	40.63	30.76	53.79	-0.986	0.324
	2	44.43	35.17	60.76		
<i>Go RT N Cor</i>	1	995.58	130.72	52.66	-1.636	0.102
	2	1076.65	195.68	64.22		
<i>Go RT N Incor</i>	1	766.27	406.79	52.56	-1.695	0.09
	2	951.81	296.43	64.54		
<i>Stop RT N Incor</i>	1	40.52	22.75	53.13	-1.365	0.172
	2	48.52	30.65	62.78		
<i>Go RT Pse Cor</i>	1	1024.17	133.44	53.51	-1.149	0.25
	2	1083.35	180.66	61.63		
<i>Go RT Pse Incor</i>	1	785.07	412.57	53.02	-1.427	0.153
	2	850.69	517.29	63.11		
<i>Stop RT Pse Incor</i>	1	18.99	15.58	53.30	-1.268	0.205
	2	25.83	14.18	62.26		
<i>DM Stop Alc</i>	1	682.84	211.75	51.89	-2.084	0.037*
	2	782.79	226.29	66.61		
<i>DM Stop N</i>	1	680.74	210	52.09	-1.966	0.049*
	2	773.55	235.04	65.98		
<i>DM Stop Pse</i>	1	684.33	203.65	52.20	-1.9	0.057
	2	767.40	223.68	65.63		
<i>DM Stop</i>	1	789.16	296.11	51.92	-2.079	0.038*
	2	946.30	351.35	66.50		
<i>SSRT Alc</i>	1	318.17	173.59	57.88	-0.799	0.424
	2	298.58	169.84	52.15		
<i>SSRT N</i>	1	307.42	169.31	56.44	-0.037	0.97
	2	303.1	156.44	56.70		
<i>SSRT Pse</i>	1	331.85	184.68	57.72	-0.704	0.481
	2	315.95	137.6	52.67		

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT), rangos promedios, Z de U de Mann Whitney y p correspondiente, para pacientes (1) y controles (2) en variables de la tarea modificada de Stop: *Go RT Alc Cor*, *Go RT N Cor*, *Go RT Pse Cor* representan los tiempos de reacción Go (ms) en ensayos correctos, ante palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras; *Go RT Alc Incor*, *Go RT N Incor*, *Go RT Pse Incor* representan tiempos de reacción durante errores de decisión léxica; *Stop RT Alc Incor*, *Stop RT N Incor*, *Stop RT Pse Incor* son tiempos de reacción durante errores de comisión ante la señal de stop; *DM Stop Alc*, *DM Stop N* y *DM Stop Pse* representan el tiempo de demora medio de la señal de stop ante palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras y *DM Stop* es la medida general de la demora media de la señal de stop; *SSRT Alc*, *SSRT N* y *SSRT Pse* indican el tiempo de reacción ante la señal de stop cuando aparecen palabras de alcohol, neutras y pseudopalabras; estas medidas han sido derivadas de la resta de las demoras medias de la señal de stop de los tiempos de reacción Go ante las tres categorías estímulas, según el método de Logan y Cowan (Logan et al., 1984). En negrita: comparaciones con índices estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Se observaron diferencias significativas entre grupos para las variables porcentaje de aciertos (medias = 44.87 y 50.18; DT = 12.5 y 12.8; rangos promedios de 51.72 y 67.13, respectivamente) y errores de comisión en presencia de palabras neutras (media pacientes = 55.01 y media controles = 49.81; DT = 12.5 y 12.8; rangos promedios = 59.19 y 44.17 respectivamente), con valores para z U de Mann-Whitney de -2.188 ($p = 0.029$) y $z = -2.131$ ($p = 0.033$), respectivamente.

En cuanto a los RT, se encontraron diferencias para la DM general ($p=.038$) y para las DM ante palabras relacionadas con el alcohol ($p=0.037$) y neutras ($p=0.049$) (Tabla 2). Esto no ocurría en el caso la DM ante pseudopalabras (Figura 4). Esto implicaría que el grupo de dependientes tienen menor capacidad para retener su respuesta, tanto en presencia de palabras relacionadas con el alcohol como en neutras. Observándose una tendencia que no llega a ser significativa estadísticamente en el caso de las pseudopalabras ($p = 0.057$). Sin embargo, el SSRT para las tres categorías estímulares no era significativamente diferente entre los dos grupos.

Figura 4. Demora media de la señal de stop en presencia de palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras



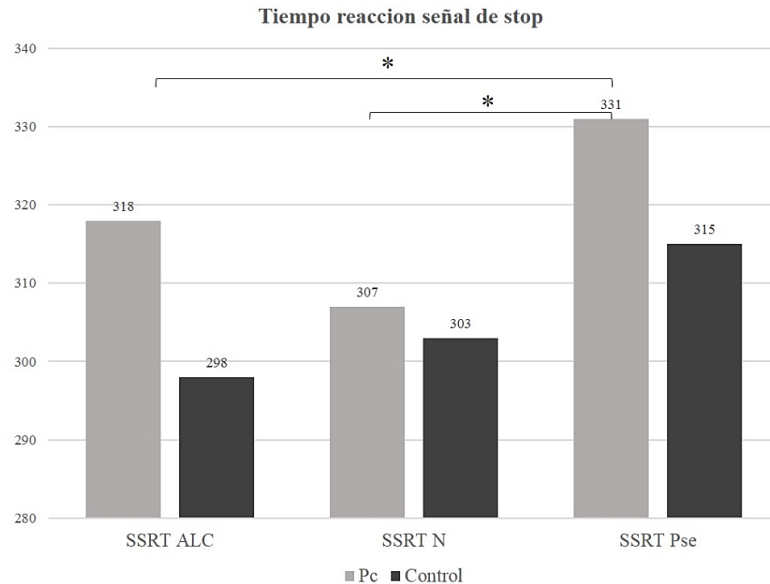
Leyenda: Demoras medias de la señal de stop para el grupo de pacientes (Pc) y controles, ante las tres condiciones: DM Stop Alc, DM Stop N y DM Stop Pse representan el tiempo de demora medio de la señal de stop ante palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabra. El * indica el nivel de significancia ($p < .005$) alcanzado en la comparación entre medias (mediante el estadístico de *Kruskal-Wallis*) entre ambos grupos de estudios, por cada condición.

Al comparar el rendimiento intragrupo, la prueba para varias muestras relacionadas de *Friedman* reveló diferencias significativas entre los Go RT ($Chi Cuadrado = 17.63$, $p < 0.01$), SSRT ($Chi Cuadrado = 13.03$, $p < 0.01$) y Stop RT Incor (RT ante comisiones) ($Chi Cuadrado = 52.69$, $p < 0.01$) ante los tres tipos de estímulos en el caso de los pacientes. En el caso de los controles para Stop RT Incor (comisiones) ($Chi Cuadrado = 20.51$, $p < 0.01$). Las comparaciones posthoc a través de *Wilcoxon* con la corrección de Bonferroni ($p = 0.017$) en el grupo de pacientes muestran valores significativamente superiores para los tiempo de reacción Go ante pseudopalabras comparado con las otras dos medidas de Go, neutras (z de *Wilcoxon* = -4.708, $p < 0.001$) y alcohol (z de *Wilcoxon* = -2.701, $p = 0.007$). Además los valores de Go RT ante palabras relacionadas con el alcohol eran superiores al Go ante palabras neutras (z de *Wilcoxon* = -2.611, $p = 0.009$), de forma que el RT seguiría esta relación $Pse > Alc > N$.

En el caso de los errores de comisión, en concreto en los RT durante este tipo de error, en el grupo de dependientes se observan diferencias significativas entre comisiones en pseudopalabras y las otras dos categorías, alcohol (z de Wilcoxon = -5.621, $p < 0.001$) y neutras (z de Wilcoxon = -5.621, $p < 0.001$), de forma que Stop RT Alc Incor > Stop TR N Incor > Stop RT Pse Incor. Para esta misma variable en controles existen diferencias en los RT de comisiones stop entre las mismas categorías que en los pacientes: pseudopalabras y alcohol (z de Wilcoxon = -2.787, $p = 0.005$), y pseudopalabras y neutras (z de Wilcoxon = -3,628, $p < 0.001$), pero cambia ligeramente el sentido de las diferencias, siendo los Stop RT N Incor > Stop RT Alc Incor > Stop RT Pse Incor.

Por último, la comparación intragrupo para los SSRT detecta diferencias significativas entre las tres categorías estímulares solo para los dependientes del alcohol, observándose mayores SSRT en presencia de pseudopalabras comparando con palabras neutras (z de Wilcoxon = -3.292, $p < 0.001$) y relacionadas con el alcohol (z de Wilcoxon = -2.556, $p = 0.011$) (SSRT Pse > SSRT Alc > SSRT N). En la Figura 5 se muestra un gráfico con los TR a la señal de stop para cada condición estímular, dentro de cada grupo estudiado.

Figura 5. Tiempos de reacción a la señal de stop en presencia de palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras:



Leyenda: Tiempos de reacción medios ante la señal de stop ante las tres condiciones estímulares para pacientes (Pc) y controles; SSRT ALC, SSRT N y SSRT Pse indican el tiempo de reacción ante la señal de stop cuando aparecen palabras de alcohol, neutras y pseudopalabras. El * indica el nivel de significancia estadística alcanzado ($p < 0.017$) en la comparación entre condiciones (a través del estadístico z de Wilcoxon), observable en este caso solamente en el grupo de los pacientes).

Se llevaron a cabo pruebas de **sensibilidad y especificidad** mediante la curva de *ROC*. En la Tabla 3 tenemos los valores medios obtenidos por pacientes y controles en las distintas medidas, con el nivel de sensibilidad y especificidad correspondiente, junto al valor ideal para el que la especificidad es al menos aceptable.

Tabla 3. Prueba de sensibilidad y especificidad de tiempos de reacción Go, Stop y demoras medias de la señal de stop

Variables Stop		Coordenadas de la curva ROC	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva	p
Grupo						
<i>Go RT Alc Cor</i>	1	1008.68	0.54	0.407	0.408	0.153
	2	1081	0.349	0.444		
<i>Go RT N Cor</i>	1	995	0.518	0.4	0.395	0.102
	2	1076	0.24	0.519		
<i>Go RT Pse Cor</i>	1	1024	0.556	0.407	0.426	0.250
	2	1083	0.33	0.556		
<i>DM Stop Alc</i>	1	675	0.699	0.185	0.366	0.037*
	2	800	0.494	0.333		
<i>DM Stop N</i>	1	680.7	0.578	0.296	0.374	0.049*
	2	782	0.373	0.444		
<i>DM Stop Pse</i>	1	684.3	0.554	0.333	0.378	0.057
	2	773	0.337	0.407		
<i>DM Stop</i>	1	789.16	0.49	0.33	0.367	0.039*
	2	946	0.3	0.4		
<i>SSRT Alc</i>	1	318	0.318	0.778	0.551	0.424
	2	298	0.388	0.63		
<i>SSRT N</i>	1	307	0.29	0.667	0.498	0.970
	2	303	0.318	0.667		
<i>SSRT Pse</i>	1	311	0.48	0.63	0.545	0.481
	2	315	0.471	0.667		

Nota: Valores de coordenadas de la curva ROC, Sensibilidad, Especificidad para pacientes (1) y controles (2), en las variables Go (Go RT Alc Cor, Go RT N Cor, Go RT Pse Cor), Stop (SSRT Alc, SSRT N, SSRT Pse) y demoras medias de la señal de stop (DM Stop, DM Stop Alc; DM Stop N; DM Stop Pse) ante las tres categorías de estímulos. Se añaden los valores de área bajo la curva y nivel de significación asintótica p. En negrita: Valores de sensibilidad y/o especificidad medios-altos y área bajo la curva con valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

El área bajo la curva es significativa para las variables relacionadas con la demora media de la señal de stop ante las palabras (DM Stop Alc, DM Stop N) y la demora media general (DM Stop), presentando valores de sensibilidad medio-altos (entre 0.49 y 0.69), aunque la especificidad es bastante baja (desde 0.18 a 0.33), indicando así que la DM podría detectar adecuadamente a los pacientes, aunque tendría poca especificidad para clasificar sujetos sanos. En el caso de los tiempos de reacción a la señal de stop, a pesar de no mostrar un área bajo la curva significativa, se ha podido observar que los SSRT ante los tres tipos de estímulos presentan valores aceptables de especificidad, aunque una sensibilidad relativamente baja. La variable SSRT ALC tiene el mejor valor de especificidad hallado (0.77 y 0.6 para valores medios de esta variable en pacientes y controles, respectivamente), pudiendo reflejar una buena capacidad para detectar a individuos sanos.

En cuanto al estudio de las correlaciones con las principales medidas de Stop (tiempos de reacción en la decisión léxica Go y tiempos de reacción a la señal de Stop, así como demoras medias de la señal de stop ante las tres condiciones estímulares, palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras) no se observaron asociaciones significativas entre ellas y medidas de consumo de la sustancia, gravedad de la dependencia, ni medidas de ansiedad y depresión autoinformadas, como puede observarse en la tabla x.

Tabla 4. Correlaciones entre medidas MSST y variables psicológicas

Variable		RT GO			SSRT			DM		
		Alc	N	Pse	Alc	N	Pse	Alc	N	Pse
Edad inicio de consumo	<i>Rho</i>	-0.036	-0.036	-0.091	0.042	0.056	0.175	-0.033	-0.086	-0.069
	<i>p</i>	0.773	0.458	0.321	0.729	0.645	0.148	0.788	0.483	0.577
Edad dependencia	<i>Rho</i>	0.223	0.168	0.112	0.225	0.090	0.022	-0.019	0.056	0.020
	<i>p</i>	0.087	0.198	0.394	0.078	0.487	0.867	0.887	0.670	0.879
Gramos alcohol	<i>Rho</i>	-0.035	-0.051	-0.007	0.034	0.009	0.177	-0.058	-0.057	-0.137
	<i>p</i>	0.794	0.703	0.955	0.793	0.945	0.172	0.665	0.668	0.299
EIDA	<i>Rho</i>	0.169	0.187	0.116	-0.014	-0.014	-0.036	0.163	0.165	0.161
	<i>p</i>	0.174	0.133	0.354	0.911	0.909	0.768	0.191	0.186	0.196
HAM-A	<i>Rho</i>	-0.066	-0.117	-0.111	-0.020	-0.028	0.060	-0.027	-0.080	-0.049
	<i>p</i>	0.561	0.302	0.325	0.856	0.806	0.594	0.815	0.481	0.666
HAM-D	<i>Rho</i>	-0.092	-0.129	-0.066	-0.033	-0.041	0.083	-0.025	-0.057	-0.038
	<i>p</i>	0.415	0.253	0.561	0.769	0.716	0.459	0.822	0.616	0.739

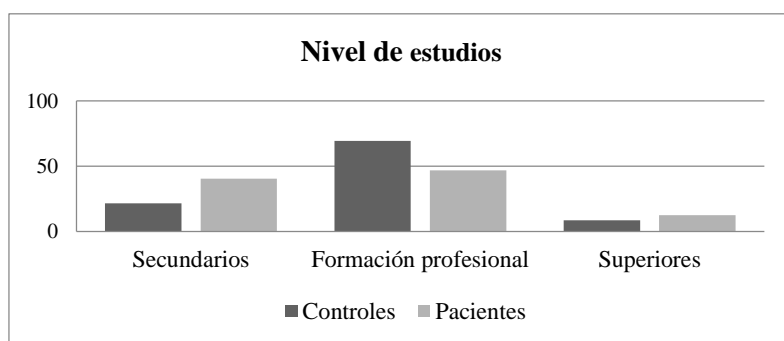
Nota*: Valores del índice de correlación Rho de Spearman y niveles de significación (p) correspondientes para la relación entre variables relacionadas con la edad de inicio de consumo de alcohol, edad de comienzo de la dependencia, gramos de alcohol consumidos habitualmente, puntuación total obtenida en EIDA, puntuaciones de ansiedad (HAM-A) y depresión (HAM-D) y medidas principales de la tarea de stop modificada (tiempos de reacción RT Go, a la señal de Stop- SSRT, y demoras medias de la señal de stop –DM ante palabras de alcohol-Alc, neutras –N y pseudopalabras-Pse). No se observan asociaciones estadísticamente significativas con las medidas de Stop ($p > 0.005$).

4.2 Resultados Fase II

Se exponen los datos correspondientes a la fase II de la investigación, relacionados con variables sociodemográficas, clínicos y de gravedad de la dependencia, resultados de autoinformes y pruebas neuropsicológicas, así como medidas conductuales de la tarea de Stop modificada. Siguen las medidas relacionadas con la actividad cerebral registrada durante la tarea MSST, con resultados de actividad oscilaroria y sincronización en fase del cerebro en descanso (ojos cerrados).

Los *datos sociodemográficos* de la fase II de este trabajo de investigación indican que la muestra se compone de varones (N= 32 pacientes, 23 controles), con edades medias de 44,13 (DT = 7.47) en el grupo de participantes sanos y 45.78 (DT = 8.24) para los pacientes, sin observarse diferencias significativas por edad entre los grupos ($t = -0.761$, $p = 0.450$). El nivel de estudio también se distribuye (Figura 6) de manera similar entre los grupos ($Chi Cuadrado = 3.124$, $p = 0.373$).

Figura 6. Frecuencias (%) del nivel de estudios



Leyenda: En el eje Y se expresan, en porcentajes (%) las frecuencias del nivel de estudios para cada categoría (secundarios-estudios hasta EGB; estudios de formación profesional de grado medio y superior y estudios superiores) y en eje X se representa cada grupo de estudio (pacientes y controles).

4.2.1 Sección 1: Clínicos, gravedad de consumo, recaídas

Variables relacionadas con el consumo

El grupo de pacientes (N= 32) se conforma enteramente por individuos diagnosticados de dependencia por el alcohol, mientras que el grupo de controles mantenían un consumo anual mayormente ocasional (algún festivo) (53.8%), seguido por muy poco frecuente o nada (20%) y habitual social (fines de semana y festivos) (7.7%).

Referente a las variables relacionadas con la dependencia, en el grupo de los pacientes la edad de inicio en el consumo de alcohol se sitúa en un promedio de 16.34 (DT = 4.01), el tiempo de consumo problemático (promedio) es de 16.58 años (DT= 12.41) y el número de recaídas previas a la evaluación de 1.83 (DT= 1.57). El tiempo medio de abstinencia en el momento de la evaluación fue de 4.25 meses (DT= 3.33). En cuanto los cuestionarios autoaplicados relacionados con la intensidad de la dependencia (N = 28 pacientes, 19 controles), el control del deseo, los componentes obsesivo-compulsivos del deseo, los grupos mostraron diferencias claramente significativas, los pacientes obteniendo puntuaciones superiores en todas las escalas (ver datos descriptivos y estadísticos de comparación intergrupo en la tabla 5). Así, las puntuaciones promedio de los pacientes indican un grado de la dependencia moderada-grave (la media grupal se sitúa en 36.69, considerando como grave la dependencia cuando la puntuación total EIDA supera los 37 puntos).

Tabla 5. Descriptivos y comparaciones intergrupales de evaluaciones relacionadas con la gravedad de la dependencia y el deseo

Evaluación dependencia		Media	DT	<i>T de Student</i>	<i>p</i>
Grupo					
Síntomas físicos de abstinencia EIDA	1	4.038	3.778	-4.754	<0.001
	2	0.388	0.849		
Síntomas psicológicos de abstinencia EIDA	1	5.461	4.980	-5.835	<0.001
	2	0.111	0.471		
Conductas para aliviar los síntomas EIDA	1	5.615	4.980	-5.749	<0.001
	2	0.000	0.000		
Consumo habitual de alcohol EIDA	1	5.076	3.554	-7.181	<0.001
	2	0.055	0.235		
Dificultad en el control de la ingesta EIDA	1	10.384	2.801	-16.110	<0.001
	2	0.611	1.092		
Reinstauración de síntomas tras recaída EIDA	1	6.000	4.029	-6.855	<0.001
	2	0.333	1.028		
EIDA total	1	36.69	17.86	-9.953	<0.001
	2	1.368	2.476		
Componente obsesivo OCDS	1	4.615	3.488	-6.349	<0.001
	2	0.157	0.688		
Componente compulsivo OCDS	1	7.230	5.109	-5.272	<0.001
	2	1.631	1.535		
OCDS total	1	11.769	7.415	-6.580	<0.001
	2	1.684	2.109		
Deseo por dificultad de control CDB	1	25.692	8.307	-14.879	<0.001
	2	1.000	1.374		
Deseo por refuerzo positivo CDB	1	22.346	8.307	-10.67	<0.001
	2	4.263	3.194		
Deseo por refuerzo negativo CDB	1	19.346	6.770	-12.71	<0.001
	2	1.473	2.010		
CDB total	1	67.230	18.838	-15.53	<0.001
	2	6.631	5.448		

Nota: Medias, desviaciones típicas (DT) e índices de comparación mediante *T de Student*, junto al valor de significación (*p*) de las puntuaciones obtenidas en escalas relacionadas con la dependencia (subescalas de evaluación de intensidad de la dependencia (EIDA) y puntuación total, subescalas del cuestionario de deseo obsesivo compulsivo (OCDS) y el total y subescalas del cuestionario de deseo de beber (CDB) y el total) para cada grupo de sujetos (pacientes asignados con el código 1 y controles con el 2).

Consumo de otras sustancias

Los individuos dependientes del alcohol que participaron en el estudio presente mostraron datos de policonsumo de sustancias, siendo el alcohol la sustancia principal de consumo. Se observó que un 41.4% de los pacientes mantuvieron un consumo ocasional y social de cocaína en el pasado, mientras que un 11.5% presentaron un consumo diario de esta sustancia. Le sigue el consumo de cannabis, con un 29.2% de los participantes dependientes del alcohol consumiendo de manera ocasional y social en el pasado y un 12.5% de manera diaria. Un 20% de los pacientes tuvieron un consumo ocasional en el pasado de anfetaminas y un 8% habitual diario de heroína. En el grupo control se observó un consumo ocasional en el pasado de cocaína (15.8%) y cannabis (15.8%).

Antecedentes familiares de adicción

En el grupo de los pacientes, un 38.5% de los participantes tenían antecedentes familiares de dependencia de sustancias, en familiares de primer grado. Tres de los participantes del grupo control presentaban antecedentes familiares de alcoholismo.

Evaluación de las recaídas tras el estudio

Se dispuso de datos relacionados con las recaídas tras finalizar el protocolo de evaluaciones del estudio de 22 pacientes dependientes del alcohol, a través de recogida de información de la historia clínica disponible de los pacientes. Del total de 22 pacientes, 7 (25.9%) recayeron a lo largo de los dos años posteriores al estudio realizado. Fueron recogidos datos con respecto al número de recaídas y el tiempo (en meses) de consumo de alcohol acumulados a los 6 y 24 meses tras finalizar el estudio. De los pacientes que recayeron (N=7), el nº de recaídas promedio a los 6 meses fue de 1 (DT= 0.000), el tiempo promedio en recaída a los 6 meses posteriores a las evaluaciones fue de 8.2 meses (DT= 6.45); a los 24 meses el nº de recaídas llegó a 2.5 (DT= 1.048) y el tiempo promedio en recaída (acumulado a lo largo de 2 años) fue de 14.41 meses (DT= 8.73).

Variables relacionadas con la impulsividad y ansiedad/depresión autoinformada

La impulsividad también se muestra diferente entre los grupos (N = 30 pacientes; 18 controles), mostrándose puntuaciones superiores para los pacientes en la subescala de impulsividad motora y en el total de la escala de impulsividad de Barrat. En cuanto a otras medidas de evaluación psicológica, los pacientes muestran puntuaciones superiores a los controles en la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A), aunque los valores obtenidos indicarían sintomatología leve según los criterios de la escala (Bech, 1996). Relacionado con la sintomatología depresiva, el grupo de las personas dependientes del alcohol muestran también mayores puntuaciones en la

escala HAM-D, el promedio indicando intensidad moderada de depresión (Bech, 1996). Se trata de una sintomatología habitual en las primeras fases del mantenimiento de la abstinencia, excluyéndose del estudio a aquellos sujetos que presentaran comorbilidades con trastornos de ansiedad y/o afectivos. Los resultados de autoinformes, junto a comparaciones intergrupales pueden ser consultados en la tabla 6.

Tabla 6. Datos de evaluación relacionada con la impulsividad y medidas de autoinforme de ansiedad y depresión

Escalas autoinforme		Media	DT	T de Student	p
Grupo					
Impulsividad cognitiva. BIS-11	1	14.500	6.094	-1.062	0.294
	2	12.722	4.521		
Impulsividad motora. BIS-11	1	15.821	6.134	-2.575	0.013*
	2	10.944	6.475		
Impulsividad no planeada BIS-11	1	20.678	8.419	-1.483	0.145
	2	17.166	6.819		
Barrat total	1	50.89	17.13	-2.018	0.050*
	2	41.05	14.41		
Ansiedad. HAM-A	1	10.06	8.473	-3.422	0.001*
	2	3.565	0.809		
Depresión. HAM-D	1	13.875	9.445	-3.751	<0.001*
	2	5.913	4.420		

Nota: Medias, desviaciones típicas (DT) e índices de comparación mediante *T de Student*, junto al valor de significación (*p*) de las puntuaciones obtenidas en escalas de impulsividad autoinformada (impulsividad cognitiva, motora y no planeada del cuestionario de Barrat (BIS-11) y la puntuación total) y las escalas de Hamilton de ansiedad y depresión (HAM-A, HAM-D, respectivamente), para cada grupo de sujetos (pacientes asignados con el código 1 y controles con el 2). En negrita: comparaciones con índices estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

4.2.2 Sección 2: Procesos cognitivos y conductuales alterados en la dependencia por el alcohol

Atención y memoria

Las dimensiones de *span* atencional y manejo de la información en la memoria de trabajo, medidas a través de las pruebas de Dígitos (en orden directo e inverso) y Letras y Números no se han mostrado significativamente diferentes entre grupos. El control atencional de la interferencia (control interferencia Stroop) y la flexibilidad cognitiva, así como el aprendizaje de reglas (*Rule Shift Cards*) tampoco se mostraron diferentes entre pacientes y controles. Sin embargo, sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas para las tres láminas del Test de Stroop, mostrando los pacientes una menor velocidad de procesamiento en las tres condiciones (*palabra*, *color* y *palabra x color*), así como un rendimiento más pobre en las pruebas de memoria auditiva inmediata (Textos I WMS) y recuerdo demorado (Textos II), en comparación con los participantes sanos. Datos descriptivos e índices de comparación intergrupales (N= 32 pacientes, 23 controles) pueden ser consultados en la tabla 7.

Tabla 7. Resultados de pruebas neuropsicológicas

Prueba neuropsicológica	Grupo	Media	DT	<i>T de Student</i>	<i>p</i>
Primer intento (Textos I) WMS (Pe)	1	8.125	2.574	2.212	0.031*
	2	9.608	2.271		
Recuerdo inmediato (Textos I) WMS (Pe)	1	8.187	2.595	2.685	0.010*
	2	10.090	2.505		
Pendiente de aprendizaje (Textos I) WMS (Pe)	1	10.531	3.600	1.013	0.316
	2	11.590	4.019		
Recuerdo demorado (Textos II) WMS (Pe)	1	8.781	2.011	2.873	0.006*
	2	10.608	2.709		
Porcentaje de retención (Textos II) WMS (Pe)	1	10.250	3.369	1.353	0.182
	2	11.434	2.951		
Letras y Números WMS (Pe)	1	9.562	2.746	0.895	0.375
	2	10.217	2.575		
Dígitos en orden directo WMS (PD)	1	8.193	1.904	1.208	0.232
	2	8.826	1.898		
Dígitos en orden inverso WMS (PD)	1	5.580	1.893	0.774	0.442
	2	6.000	2.067		
Dígitos total WMS (Pe)	1	8.903	2.521	1.052	0.298
	2	9.652	2.673		
Perfil de puntuación <i>Rule Shift Cards</i> (PD)	1	3.531	0.621	0.669	0.507
	2	3.652	0.7124		
Lámina palabras Test de Stroop (PT)	1	43.562	7.219	2.155	0.036*
	2	51.260	18.38		
Lámina colores Test de Stroop (PT)	1	44.218	7.192	3.372	0.001*
	2	51.652	9.153		
Lámina palabras y colores Test de Stroop (PT)	1	44.343	9.690	2.625	0.011*
	2	50.913	8.338		
Control de la interferencia Test de Stroop (PT)	1	47.906	9.555	1.690	0.097
	2				

Nota: Medias, desviaciones típicas (DT) e índices de comparación mediante *T de Student*, junto al valor de significación (*p*) de las puntuaciones obtenidas en la escala WMS para pacientes (1) y controles (2); puntuaciones escalares en recuerdo inmediato y pendiente de aprendizaje en la prueba Textos I y de recuerdo demorado (Textos II); puntuaciones directas de Dígitos en orden directo e inverso, así como puntuación total (escalar) y puntuaciones escalares en Letras y Números. Se representan también las puntuaciones directas del test *Rule Shift Cards* de la batería BADS y las puntuaciones típicas de tests de Stroop en cada lámina, junto al control de la interferencia. En negrita: comparaciones con índices estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Estudio de los procesos de inhibición (motora) en el alcoholismo. Paradigma de stop modificado

En las figuras 7A y 7B se resumen los datos descriptivos de las principales medidas de la tarea MSST (N= 17 pacientes, 12 controles), incluyendo porcentajes de aciertos en la tarea, tiempos de reacción (Go y Stop) y demoras medias de la señal de stop, ante las tres condiciones estímulares (palabras de contenido neutro y relacionadas con el alcohol y pseudopalabras).

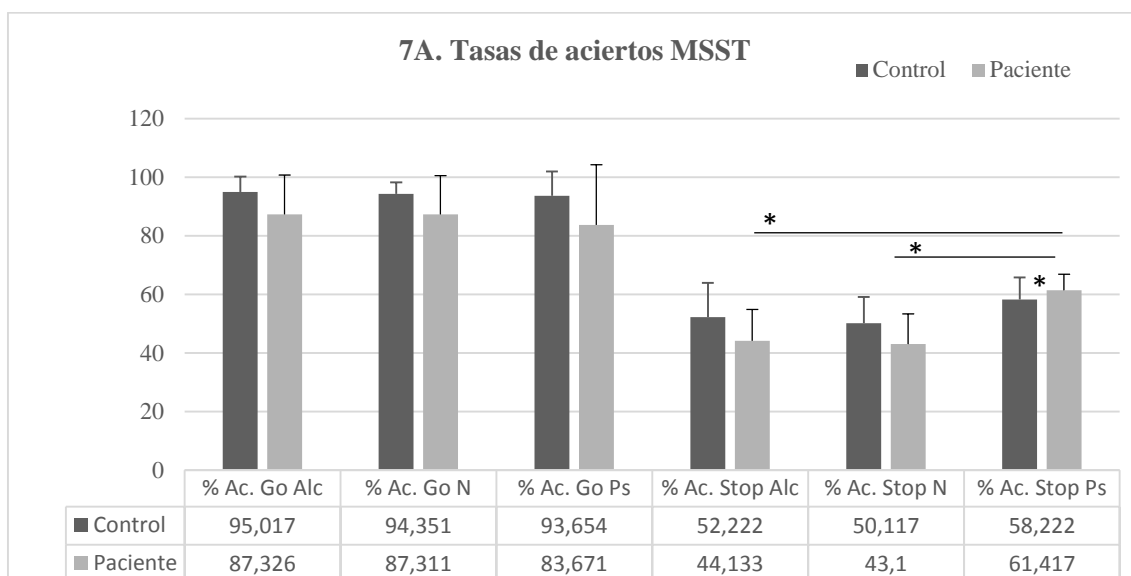
Los resultados del análisis *ANOVA-MR* para los índices de acierto en la decisión léxica (Go) y éxito de inhibición (Stop) transformados a escala de logaritmo natural (ln) han sido corregidos con *Greenhouse-Geisser*, al no cumplirse el supuesto de esfericidad en condición (W de *Mauchly* = 0.649, $p = 0.004$). El porcentaje de aciertos en la tarea conductual MSST se constituye como factor $F(1) = 207.98$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.885$, $pwr = 1$, así como la condición (palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudopalabras) $F(1.336) = 9.207$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.254$, $pwr = 0.925$.

Se observa el efecto intersujeto de la variable *Grupo* ($F(1) = 5.494$, $p = 0.027$, $\eta_p^2 = 0.169$, $pwr = 0.618$), indicando diferencias en las tasas de aciertos en MSST entre los grupos (los datos descriptivos se resumen en la figura 7A).

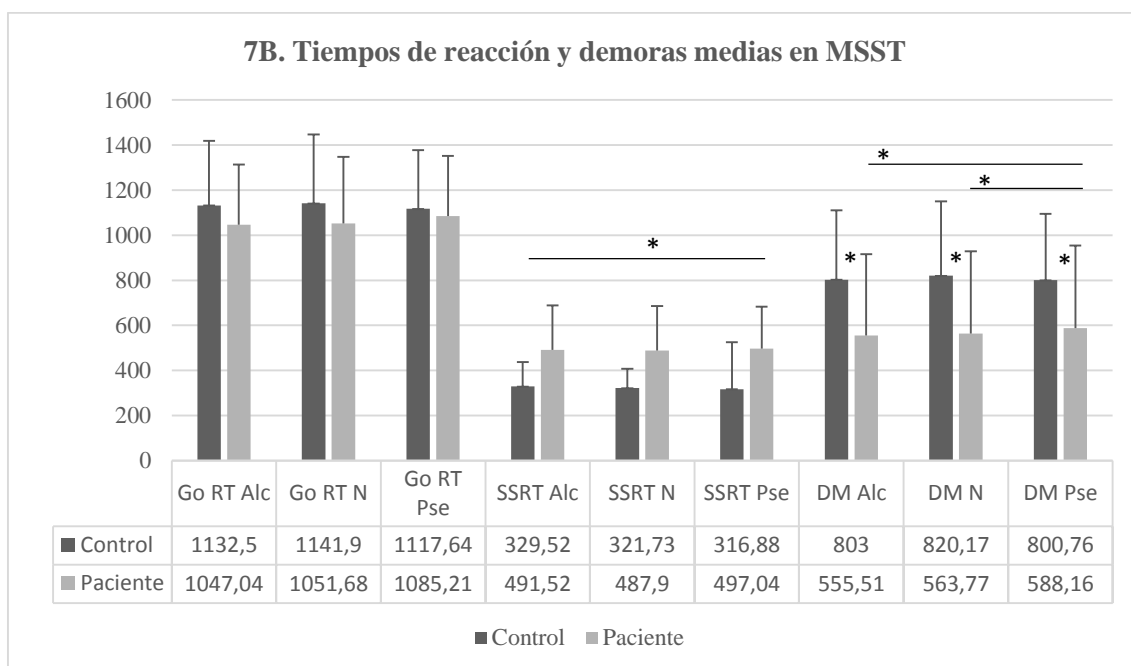
Los análisis de las interacciones *porcentaje*Grupo* ($F(1) = 0.100$, $p = 0.755$, $\eta_p^2 = 0.004$, $pwr = 0.061$), así como *condición*Grupo* no revelaron efectos estadísticamente significativos ($F(1) = 0.100$, $p = 0.755$, $\eta_p^2 = 0.004$, $pwr = 0.061$). Sin embargo, la interacción *porcentaje de acierto*condición* sí se mostró significativa ($F(1,673) = 15.96$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.372$, $pwr = 0.997$). Las comparaciones post-hoc *Bonferroni* muestran que el porcentaje de aciertos ante la condición de pseudopalabras es significativamente diferente de las condiciones de palabra con contenido neutro ($p < 0.001$) y de alcohol ($p = 0.001$).

La triple interacción *porcentaje de acierto*condición*Grupo* también se mostró significativa ($F(1,673) = 3.610$, $p = 0.043$, $\eta_p^2 = 0.118$, $pwr = 0.644$). Las comparaciones post-hoc muestran diferencias significativas entre grupos para la tasa de éxito en la inhibición (Stop) ante pseudopalabras ($p = 0.041$), sin hallarse diferencias significativas en el resto de índices, tan solo se acercan a la significación estadística las diferencias entre pacientes y controles para la tasa de aciertos en la decisión léxica (Go) ante palabras relacionadas con el alcohol ($p = 0.059$) y neutras ($p = 0.062$). Por otro lado, las comparaciones *Bonferroni* para la triple interacción también mostraron diferencias significativa dentro del grupo de los pacientes, entre las pseudopalabras y las palabras relacionadas con el alcohol ($p < 0.001$) y las neutras ($p < 0.001$), con mayores tasas de inhibición (stop) ante las pseudopalabras.

Figura 7. Índices principales de la tarea de stop modificada



Leyenda: En el eje Y se representan las tasas de acierto (%) en la tarea de stop modificada (MSST), para cada categoría estimular y tipo de acierto (% Ac. Go Alc, % Ac. Go N y % Ac. Go Pse representan los aciertos Go en la tarea ante palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudo palabras; % Ac. Stop Alc, % Ac. Stop N y % Ac. Stop Pse son el éxito en la inhibición de la respuesta motora en los ensayos de Stop ante los tres tipos de estímulos). El valor promedio es resumido en la tabla del gráfico y las desviaciones típicas son representadas mediante barras. * indica los índices estadísticamente significativos ($p < 0.005$), para la diferencia entre pacientes y controles en el caso de % Ac Stop Ps y la diferencia entre condiciones (% Ac Stop Ps y tasa de éxito stop ante las palabras, % Ac Stop Alc y % Stop N) dentro del grupo de los dependientes del alcohol.



Leyenda: En el eje Y se representan los tiempos de reacción Go y Stop y las demoras medias de la señal de stop (en milisegundos) en la tarea de stop modificada (MSST), para cada categoría estimular y tipo de acierto (Go RT Alc, Go RT N y Go RT Pse representan el tiempo de reacción Go en ensayos correctos ante palabras relacionadas con el alcohol, neutras y pseudo palabras; SSRT Alc, SSRT N y SSRT Pse son el tiempo de reacción a la señal auditiva de stop en los ensayos con éxito de la inhibición ante los tres tipos de estímulos). El valor promedio es resumido en la tabla del gráfico y las desviaciones típicas son representadas mediante barras. * representa el nivel de significación diferente ($p < 0.05$), para las diferencias intergrupales en SSRT, independientemente de la condición; para las DM ante palabras de alcohol, neutras y pseudopalabras entre pacientes y controles; y a nivel intragrupal, las DM ante pseudopalabras comparado con palabras neutras y relacionadas con el alcohol, dentro del grupo de los pacientes.

En el análisis *ANOVA-MR* para los tiempos de reacción y condición se cumplió el criterio de esfericidad para la *condición* (W de Mauchly = 0.814, $p = 0.068$) y *tiempo de reacción*condición* (W de Mauchly = 0.940, $p = 0.447$). En primer lugar, se observó el efecto de *tiempo de reacción* ($F(1) = 104.401$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.795$, $pwr = 1$), aunque el de la *condición* no resultó estadísticamente significativo ($F(2) = 0.061$, $p = 0.941$, $\eta_p^2 = 0.001$, $pwr = 0.059$). En segundo lugar, el efecto intersujeto de *Grupo* sí mostró valores significativos ($F(1) = 4.797$, $p = 0.037$, $\eta_p^2 = 0.151$, $pwr = 0.560$).

El análisis de las interacciones entre variables reveló una interacción significativa entre *tiempo de reacción*Grupo* ($F(1) = 5.157$, $p = 0.031$, $\eta_p^2 = 0.160$, $pwr = 0.591$), aunque el *tiempo de reacción*condición* ($F(2) = 0.835$, $p = 0.440$, $\eta_p^2 = 0.030$, $pwr = 0.186$), *condición*Grupo* ($F(2) = 0.567$, $p = 0.571$, $\eta_p^2 = 0.021$, $pwr = 0.139$) y *tiempo de reacción*condición*Grupo* ($F(2) = 0.142$, $p = 0.868$, $\eta_p^2 = 0.005$, $pwr = 0.071$) no resultaron estadísticamente significativas. Las comparaciones post-hoc *Bonferroni* para *tiempo de reacción*Grupo* revelaron diferencias estadísticamente significativas para el tiempo de reacción a la señal de stop (SSRT) ($p = 0.017$), los pacientes mostrando valores superiores de SSRT de manera general (sin diferenciar por condición), en comparación con los controles (datos descriptivos de los tiempos de reacción se encuentran resumidos en la figura 7B).

En cuanto al análisis de la demora media de la señal de stop (DM) (con esfericidad asumida, W de Mauchly = 0.968, $p = 0.655$), no se observa el efecto de la DM ($F(2) = 2.989$, $p = 0.059$), aunque sí se detecta la interacción *DM*Grupo* como significativa ($F(2) = 4.155$, $p = 0.015$, $\eta_p^2 = 0.144$, $pwr = 0.749$). El efecto de la variable *Grupo* también ha sido estadísticamente significativo ($F(1) = 5.732$, $p = 0.024$, $\eta_p^2 = 0.175$, $pwr = 0.636$).

Las comparaciones post-hoc para *DM*Grupo* mostró diferencias significativas entre sujetos para la condición de alcohol ($p = 0.019$), neutras ($p = 0.021$) y pseudopalabras ($p = 0.037$), los pacientes teniendo menores demoras medias de la señal de stop ante las tres categorías estímulares (ver Figura 7B). Por otro lado, dentro del grupo de los pacientes se hallaron diferencias significativas entre pseudopalabras y palabras neutras ($p = 0.013$) y relacionadas con el alcohol ($p = 0.002$), con mayores valores de la demora media de la señal de stop para pseudopalabras.

Por último, las correlaciones entre variables neuropsicológicas y medidas de autoinformes en el grupo de pacientes dependientes se resumen en la tabla 8. A menor edad de inicio en el consumo y a mayor tiempo de consumo problemático, así como a mayor puntuación obtenida en la escala de intensidad de la dependencia, peores puntuaciones obtenidas en la prueba de span atencional de Dígitos (WMS). La edad de inicio en el consumo también tiene una correlación positiva también con la puntuación en Letras y Números, indicando asimismo un peor

rendimiento en la prueba a medida que disminuye la edad de comienzo de beber. Con respecto a las medidas de memoria inmediata y recuerdo demorado de la escala WMS, no se observó una relación entre estas y las medidas relacionadas con el consumo o la intensidad de la dependencia, aunque se halló una correlación negativa entre la puntuación escalar obtenida en el recuerdo inmediato y la puntuación obtenida en la subescala cognitiva de impulsividad (BIS-11), así como con el número de recaídas que presentaron los pacientes a lo largo de los dos años posteriores al estudio realizado. Esto último, indicaría por un lado que una mayor impulsividad cognitiva se asociaría a un peor rendimiento en la prueba de memoria inmediata, y por otro, una peor puntuación en memoria inmediata se podría relacionar con un mayor número de recaídas post-evaluación. En el caso de otras pruebas neuropsicológicas, como la prueba de flexibilidad cognitiva y aprendizaje de reglas de Rule Shift Cards (BADS) y la medida de control de la interferencia Stroop, generalmente no se observaron una relación entre estas y variables relacionadas con la dependencia o la impulsividad. Con la excepción de una relación negativa entre la interferencia Stroop y el tiempo de consumo problemático de alcohol, indicando una peor puntuación a medida que incrementa el tiempo de consumo problemático.

En cuanto a las medidas conductuales de la tarea de Stop modificada, se observó una relación positiva entre los tiempos de reacción Go (RT Go) y la edad de inicio en el consumo, así como una relación negativa entre los tiempos de reacción a la señal de Stop (SSRT) y esta variable. Estos datos indicarían que el consumo temprano de alcohol se asociaría a tiempos de reacción más breves ante estímulos Go y mayores ante Stop, relacionadas con la inhibición. Es más, los tiempos de reacción Go también se relacionan negativamente con la gravedad de la dependencia (EIDA). No se encuentra una relación entre las medidas de autoinforme de impulsividad (BIS-11) y las medidas conductuales de Go y Stop.

Por último, en el análisis de las correlaciones entre las medidas de ansiedad y depresión del Hamilton no se observaron relaciones con la mayoría de variables neuropsicológicas, a excepción de una correlación positiva entre el tiempo de reacción SSRT ante palabras neutras y la puntuación obtenida en la escala autoaplicada de depresión.

Tabla 8. Correlaciones entre variables neuropsicológicas y medidas relacionadas con la dependencia, impulsividad y ansiedad y depresión auto-informadas

Variable		WMS				Stroop	BADS	RT GO (Ln)			SSRT(Ln)			DM (Ln)		
		R. inmediato (Pe)	R. demorado (Pe)	L y N (Pe)	Dígitos (Pe)	Interferencia (PT)	Rule Shift Cards (PD)	Alc	N	Pse	Alc	N	Pse	Alc	N	Pse
Edad de inicio	<i>r</i>	0.179	0.194	0.457*	0.399*	-0.048	0.284	0.492*	0.504*	0.472*	-0.502*	-0.672**	-0.134	0.377	0.341	0.363
	<i>p</i>	0.381	0.342	0.019	0.044	0.815	0.160	0.028	0.023	0.036	0.024	0.002	0.584	0.101	0.142	0.142
T. de consumo problemático	<i>r</i>	0.073	0.056	-0.350	-0.488*	-0.441*	-0.324	-0.337	-0.261	-0.268	0.417	0.350	0.251	-0.374	-0.335	-0.334
	<i>p</i>	0.381	0.342	0.111	0.021	0.040	0.141	0.171	0.295	0.283	0.085	0.168	0.168	0.126	0.174	0.176
Nº recaídas a los 2 años	<i>r</i>	-0.589*	-0.430	-0.048	-0.520*	-0.250	0.276	-0.193	-0.077	-0.104	0.379	0.483	0.475	-0.466	-0.474	-0.436
	<i>p</i>	0.013	0.085	0.855	0.032	0.333	0.284	0.549	0.812	0.747	0.224	0.132	0.119	0.126	0.119	0.157
Tiempo (meses) bebiendo 2 años	<i>r</i>	-0.276	-0.150	0.081	-0.107	-0.047	0.168	-0.239	-0.111	-0.154	0.371	0.464	0.471	-0.450	-0.457	-0.428
	<i>p</i>	0.283	0.567	0.855	0.683	0.858	0.519	0.454	0.731	0.632	0.236	0.150	0.122	0.142	0.136	0.165
EIDA	<i>r</i>	-0.080	-0.236	-0.091	-0.444*	0.083	-0.166	-0.506*	-0.447*	-0.321	0.135	0.071	0.189	-0.267	-0.212	-0.267
	<i>p</i>	0.699	0.245	0.657	0.023	0.689	0.418	0.016	0.037	0.145	0.550	0.761	0.413	0.230	0.343	0.229
CDB	<i>r</i>	-0.050	0.219	0.177	-0.321	-0.034	0.066	-0.382	-0.342	-0.164	-0.067	-0.070	-0.051	-0.081	-0.071	-0.104
	<i>p</i>	0.809	0.281	0.386	0.109	0.871	0.750	0.079	0.120	0.466	0.767	0.764	0.825	0.719	0.754	0.646
OCDS	<i>r</i>	0.029	0.053	0.110	-0.151	0.271	0.025	-0.223	-0.236	-0.233	0.090	0.023	0.076	-0.222	-0.218	-0.255
	<i>p</i>	0.890	0.798	0.594	0.463	0.180	0.904	0.319	0.290	0.297	0.689	0.921	0.745	0.321	0.330	0.253
HAM-A	<i>r</i>	-0.309	-0.173	-0.067	-0.184	-0.042	0.012	-0.369	-0.344	-0.365	0.307	0.410	0.096	-0.346	-0.325	-0.373
	<i>p</i>	0.086	0.343	0.717	0.321	0.819	0.949	0.091	0.117	0.095	0.164	0.065	0.680	0.115	0.140	0.087
HAM-D	<i>r</i>	-0.166	-0.054	-0.083	-0.161	0.051	0.094	-0.191	-0.196	-0.221	0.382	0.469*	0.169	-0.377	-0.378	-0.393
	<i>p</i>	0.364	0.769	0.652	0.387	0.783	0.608	-0.394	0.383	0.323	0.080	0.032	0.465	0.083	-0.083	0.070
BIS-11 Cognitiva	<i>r</i>	-0.500**	-0.230	0.233	-0.243	-0.193	0.019	-0.157	-0.108	-0.128	0.064	0.193	-0.195	-0.015	0.001	-0.032
	<i>p</i>	0.007	0.238	0.233		0.324	0.923	0.485	0.634	0.570	0.777	0.403	0.396	0.948	0.997	0.887
BIS-11 Motora	<i>r</i>	-0.363	-0.320	0.160	-0.174	0.025	-0.204	-0.158	-0.138	0.026	0.120	0.044	-0.141	0.033	0.085	0.040
	<i>p</i>	0.057	0.097	0.415	0.374	0.900	0.299	0.483	0.539	0.909	0.596	0.851	0.541	0.883	0.707	0.860
BIS-11 No planeada	<i>r</i>	-0.082	0.166	0.106	-0.202	-0.059	-0.059	-0.368	-0.290	-0.152	-0.051	0.064	0.051	-0.148	-0.156	-0.192
	<i>p</i>	0.678	0.398	0.591	-0.302	0.766	0.767	0.092	0.190	0.498	0.821	0.782	0.827	0.510	0.489	0.392
BIS-11 Total	<i>r</i>	-0.355	-0.117	0.194	-0.245	-0.088	-0.093	-0.283	-0.222	-0.107	0.036	0.107	-0.111	-0.051	-0.029	-0.076
	<i>p</i>	0.064	0.555	0.322	0.209	0.657	0.637	0.203	0.321	0.634	0.872	0.645	0.631	0.823	0.898	0.736

Nota*: Relación entre variables psicológicas y neuropsicológicas, representada por el valor de correlación de Pearson (*r*) y el nivel de significación correspondiente (*p*). Los símbolos *,** representan los valores de Pearson estadísticamente significativos con $p < 0.05$ y < 0.01 , respectivamente (marcados en negrita). En las filas se encuentran las variables relacionadas con el consumo, las recaídas en los dos años posteriores a la evaluación, los autoinformes relacionados con la dependencia (escala de la intensidad de la dependencia EIDA, cuestionario de deseo de beber CDB y componentes obsesivo-compulsivos de la bebida OCDS) y afectivos (escala de ansiedad HAM-A y depresión HAM-D de Hamilton), así como las subescalas cognitiva, motora y de impulsividad planeada del cuestionario BIS-11, junto a la puntuación total. En las columnas se sitúan las variables neuropsicológicas, entre ellas las puntuaciones escalares (Pe) de recuerdo (R.) inmediato y demorado, Letras y Números (L y N) y Dígitos de la escala de memoria de Wechsler (WMS). También se representan la puntuación típica (PT) del control de la interferencia de Stroop, la puntuación directa (PD) de Rule Shift Cards de BADS y las principales medidas de la tarea de stop modificada (tiempos de reacción RT GO, a la señal de stop SSRT y demoras medias de la señal de stop DM) ante las tres condiciones (palabras relacionadas con el alcohol –Alc, palabras neutras-N y pseudopalabras-

4.2.3 Sección 3: Actividad cerebral durante procesos cognitivos complejos e inhibitorios

4.2.3.1 Actividad evocada en procesos cognitivos complejos: toma de decisión léxica

Con el fin de facilitar la lectura y comprensión de los resultados del análisis potenciales evento-relacionados (PERs), los parámetros de N170 y N400 son expresados en datos crudos (amplitud promedio en microvoltios (μV) y latencia en milisegundos (ms)) en la tabla 9A, 10A y transformados a logaritmo natural (Ln) en la tabla 9B y 10B, respectivamente (N= 18 pacientes, 16 controles).

9A. N170

Tabla 9. Datos descriptivos PER N170

Electrodo	Grupo	Palabras alcohol				Palabras neutras				Pseudopalabras			
		Amplitud N170 (µV)		Latencia N170 (ms)		Amplitud N170 (µV)		Latencia N170 (ms)		Amplitud N170 (µV)		Latencia N170 (ms)	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
PO7	1	-6.011	3.992	191.11	23.184	-6.179	3.644	202.00	24.244	-6.204	3.684	194.11	26.696
	2	-7.244	4.888	192.50	25.219	-6.911	4.276	184.50	16.371	-7.145	4.500	186.88	20.040
PO8	1	-5.729	3.267	196.00	23.555	-5.704	3.309	187.33	30.051	-5.612	3.209	193.33	21.110
	2	-6.481	4.276	186.50	21.273	-6.248	4.110	185.000	28.171	-6.177	3.946	187.38	28.507
O1	1	-4.995	3.671	196.11	24.161	-5.041	3.421	199.33	27.034	-5.163	3.378	198.11	25.89
	2	-6.632	4.704	187.37	17.674	-6.367	4.259	185.62	17.005	-6.575	4.451	187.00	22.247
Oz	1	-3.509	2.099	200.78	27.951	-3.550	1.864	201.44	27.093	-3.652	2.221	196.44	26.829
	2	-5.582	4.083	191.75	22.053	-4.888	3.644	186.38	19.228	-5.180	3.952	186.25	23.265
O2	1	-4.477	2.259	199.56	23.907	-4.552	2.379	192.78	22.441	-4.656	2.496	194.89	23.577
	2	-6.138	4.249	188.12	22.1	-5.668	3.589	183.63	18.21	-6.149	3.905	186.87	24.088

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) para las amplitudes (µV) y latencias (ms) N170 a lo largo de las condiciones (palabras relacionadas con el alcohol, palabras neutras y pseudopalabras) y grupos (el grupo de pacientes es representado por 1 y el de los controles por 2), en electrodos parietooccipitales (PO7, PO8) y occipitales (O1, Oz, O2).

9B. N170 (Ln)

Electrodo	Grupo	Palabras alcohol				Palabras neutras				Pseudopalabras			
		Amplitud N170 (Ln)		Latencia N170 (Ln)		Amplitud N170 (Ln)		Latencia N170 (Ln)		Amplitud N170 (Ln)		Latencia N170 (Ln)	
		Medi a	DT	Medi a	DT	Medi a	DT	Medi a	DT	Media	DT	Media	DT
PO7	1	4.662	0.371	5.246	0.120	4.664	0.339	5.301	0.119	4.664	0.343	5.259	0.134
	2	4.674	0.045	5.257	0.139	4.668	0.039	5.212	0.097	4.673	0.420	5.222	0.119
PO8	1	4.660	0.306	5.271	0.116	4.660	0.311	5.218	0.183	4.659	0.0302	5.259	0.105
	2	4.670	0.041	5.220	0.117	4.666	0.397	5.190	0.164	4.667	0.380	5.215	0.164
O1	1	4.653	0.345	5.271	0.119	4.653	0.321	5.286	0.132	4.655	0.319	5.281	0.128
	2	4.670	0.442	5.225	0.999	4.666	0.040	5.222	0.995	4.668	0.041	5.224	0.138
Oz	1	4.639	0.020	5.293	0.137	4.639	0.017	5.297	0.133	4.640	0.021	5.271	0.133
	2	4.659	0.038	5.252	0.118	4.649	0.335	5.215	0.107	4.655	0.036	5.217	0.107
O2	1	4.648	0.021	5.289	0.117	4.649	0.226	5.255	0.112	4.650	0.236	5.265	0.116
	2	4.667	0.039	5.216	0.107	4.658	0.036	5.196	0.109	4.666	0.366	5.219	0.150

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) para las amplitudes y latencias N170, expresadas en Ln, a lo largo de las condiciones (palabras relacionadas con el alcohol, palabras neutras y pseudopalabras) y grupos (el grupo de pacientes es representado por 1 y el de los controles por 2), en electrodos parietooccipitales (PO7, PO8) y occipitales (O1, Oz, O2).

10A. N400

Tabla 10. Datos descriptivos PER N400

Electrodo Grupo		Palabras alcohol				Palabras neutras				Pseudopalabras			
		Amplitud N400 (µV)		Latencia N400 (ms)		Amplitud N400 (µV)		Latencia N400 (ms)		Amplitud N400 (µV)		Latencia N400 (ms)	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
C1	1	-2.205	2.0190	421.33	80.053	-2.281	2.114	447.0	77.457	-2.394	2.279	457.78	77.756
	2	-2.552	2.122	375.50	58.110	-2.274	1.940	382.75	39.986	-2.305	1.791	392.38	68.757
Cz	1	-3.124	2.393	440.11	78.316	-3.024	2.736	476.44	69.070	-2.568	2.177	450.44	64.079
	2	-2.608	2.148	395.38	54.790	-2.910	2.335	393.50	51.170	-2.79	1.851	382.12	60.713
C2	1	-3.026	2.366	469.44	83.618	-2.849	2.591	473.11	82.094	-1.962	2.067	432.22	68.392
	2	-2.794	2.361	425.00	72.759	-2.929	2.080	428.38	76.532	-1.815	1.440	396.25	47.198
CP1	1	-1.852	2.029	453.67	71.0	-1.710	2.073	460.56	83.389	-1.896	2.248	459.78	83.795
	2	-1.867	1.764	384.75	55.444	-1.604	1.935	400.25	49.665	-1.820	1.734	433.38	84.918
CP2	1	-2.594	2.024	482.22	76.898	-2.393	2.292	470.22	83.104	-1.581	1.590	451.22	73.309
	2	-1.933	1.926	420.75	68.273	-2.100	1.800	443.50	81.321	-1.019	1.328	404.50	73.002

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) para las amplitudes (µV) y latencias (ms) N400 a lo largo de las condiciones (palabras relacionadas con el alcohol, palabras neutras y pseudopalabras) y grupos (el grupo de pacientes es representado por 1 y el de los controles por 2), en electrodos centrales (C1, Cz, C2) y centro-parietales (CP1, CP2).

10B. N400

Electrodo Grupo		Palabras alcohol				Palabras neutras				Pseudopalabras			
		Amplitud N400 (Ln)		Latencia N400 (Ln)		Amplitud N400 (Ln)		Latencia N400 (Ln)		Amplitud N400 (Ln)		Latencia N400 (Ln)	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
C1	1	4.627	0.019	6.026	0.190	4.626	0.020	6.088	0.174	4.628	0.217	6.112	0.168
	2	4.630	0.020	5.917	0.146	4.627	0.019	5.942	0.104	4.627	0.174	5.958	0.173
Cz	1	4.635	0.228	6.071	0.184	4.634	0.261	6.156	0.150	4.630	0.020	6.100	0.145
	2	4.630	0.020	5.970	0.142	4.633	0.022	5.967	0.104	4.632	0.018	5.934	0.155
C2	1	4.634	0.226	6.135	0.188	4.633	0.024	6.144	0.183	4.624	0.020	6.057	0.157
	2	4.632	0.022	6.038	0.173	4.633	0.020	6.045	0.175	4.623	0.014	5.975	0.121
CP1	1	4.623	0.019	6.105	0.162	4.621	0.020	6.116	0.186	4.623	0.021	6.114	0.189
	2	4.623	0.017	5.943	0.138	4.620	0.019	5.984	0.125	4.623	0.016	6.053	0.193
CP2	1	4.630	0.019	6.165	0.172	4.628	0.220	6.137	0.185	4.620	0.015	6.099	0.162
	2	4.624	0.018	6.038	0.173	4.625	0.017	6.078	0.184	4.615	0.013	5.988	0.174

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) para las amplitudes y latencias N400 expresadas en Ln, a lo largo de las condiciones (palabras relacionadas con el alcohol, palabras neutras y pseudopalabras) y grupos (el grupo de pacientes es representado por 1 y el de los controles por 2), en electrodos centrales (C1, Cz, C2) y centro-parietales (CP1, CP2).

N170. Latencias y amplitudes

El análisis ANOVA computado para *lexicalidad* (diferencias esperadas entre palabras y pseudopalabras) en la ventana temporal de 150 a 250 ms, en áreas parieto-occipitales (PO7, PO8) y occipitales (O1, Oz, O2), no reveló efectos inter-sujeto para las variables *lexicalidad* ($F(1) = 0.90, p=0.76, \eta_p^2 = 0.03, pwr = 0.069$), *electrodo* ($F(2.13) = 0.50, p = 0.62, \eta_p^2 = 0.015, pwr = 0.135$) o *Grupo* ($F(1) = 2.9, p = 0.09, \eta_p^2 = 0.085, pwr = 0.28$) ni sus interacciones al analizar la latencia de N170. Se realizaron observaciones similares para las amplitudes medias de N170, con la excepción del efecto *electrodo* ($F(2.02) = 10.89, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.25, pwr = 0.93$). No se pudieron comprobar interacciones para el voltaje promedio de N170 entre *lexicalidad*, *electrodo* y *Grupo*.

N400. Latencias y amplitudes

Con respecto a la ventana temporal de 300 a 600 ms (componente N400) en áreas centrales (C1, Cz, C2) y centro-parietales (CP1, CP2), se hallaron efectos para *electrodo* ($F(2.89) = 3.47, p = 0.02, \eta_p^2 = 0.098, pwr = 0.751$) y *lexicalidad*electrodo* ($F(3.23) = 4.5, p = 0.004, \eta_p^2 = 0.12, pwr = 0.88$) en cuanto a la latencia de N400. Se observó además un efecto inter-sujeto para *Grupo* ($F(1) = 9.58, p = 0.004, \eta_p^2 = 0.23, pwr = 0.86$), indicando diferencias generales entre pacientes y controles en las latencias de N400 (las comparaciones intergrupo de las ondas N400 para cada condición pueden ser visualizadas en la Figura 8, viéndose mayores demoras N400 para los pacientes dependientes del alcohol). Las comparaciones post-hoc Bonferroni para *lexicalidad*electrodo* mostraron diferencias entre palabras y pseudopalabras en el canal C2 ($p=0.013$), con menores latencias N400 para pseudopalabras.

Analizando las amplitudes medias N400, se encontraron efectos para *lexicalidad* ($F(1) = 8.75, p = 0.006, \eta_p^2 = 0.21, pwr = 0.818$), *electrodo* ($F(2.58) = 7.68, p=0.000, pwr = 0.973$) y *lexicalidad*electrodo* ($F(2.27) = 12.32, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.19, pwr=0.997$). No se observaron efectos inter-sujetos para *Grupo* ($F(1) = 0.048, p = 0.827, \eta_p^2 = 0.02, pwr = 0.05$). Las correcciones Bonferroni para *lexicalidad*electrodo* revelaron diferencias en la amplitud N400 entre palabras y pseudopalabras en los canales C2 ($p < 0.001$), CP2 ($p < 0.001$), con amplitudes N400 más atenuadas para las pseudopalabras (La figura 9 muestra diferencias entre palabras y pseudopalabras para la latencia y amplitud N400, para ambos grupos).

ANOVA-RM para actividad temprana (N170) y tardía (N400) analizando la influencia del tipo de palabra

N170. Latencias y amplitudes

El estudio de la influencia de *tipo de palabra* ($F(1) = 3.25, p = 0.08, \eta_p^2 = 0.092, pwr = 0.417$), junto a *electrodo* ($F(1) = 1.48, p = 0.21, \eta_p^2 = 0.044, pwr = 0.45$) y *Grupo* ($F(1) = 2.65, p = 0.11, \eta_p^2 = 0.077, pwr = 0.353$) no mostraron efectos para estas variables, ni sus interacciones, en cuanto a las latencias de N170. Se observaron resultados similares para las amplitudes medias de N170, con un solo efecto para *electrodo* ($F(4) = 7.61, p < 0.01, \eta_p^2 = 0.19, pwr = 0.939$).

N400. Latencias y amplitudes

El análisis ANOVA-MR para las latencias N400 no reveló efectos principales para *tipo de palabra* ($F(1) = 2.4, p = 0.131, \eta_p^2 = 0.07, pwr = 0.315$), o sus interacciones con otras variables, como *tipo de palabra*electrodo* ($F(3.48) = 0.412, p = 0.800, \eta_p^2 = 0.013, pwr = 0.115$) o *tipo de palabra*Grupo* ($F(1) = 0.013, p = 0.909, \eta_p^2 < 0.01, pwr = 0.054$). Se hallaron resultados similares para las amplitudes medias N400. Solamente se observó un efecto principal para *electrodo*, tanto en el caso de las latencias N400 ($F(2.88) = 9.87, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.236, pwr = 0.765$) como en el de las amplitudes N400 ($F(3.00) = 7.507, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.19, pwr = 0.968$). Sin embargo, se pudo observar un efecto inter-sujeto para *Grupo* ($F(1) = 8.22, p = 0.007, \eta_p^2 = 0.204, pwr = 0.493$), indicando que los pacientes podrían diferir de los controles en las latencias promedio de N400 cuando están visualizando palabras (de alcohol y neutras) (Figura 8).

Análisis no paramétrico de permutaciones basado en clustering (CBPT)

Del mismo modo que en el análisis ANOVA, el test no paramétrico CBPT fue aplicado en dos partes, para el voltaje medio generado en la actividad evocada por el estímulo (los ensayos de decisión léxica). En la primera se utilizó el diseño de ANOVA de medidas repetidas como punto de partida, con *Grupo* y *lexicalidad* como factores e incluyendo la interacción en el modelo. En la segunda parte, se usó el diseño ANOVA MR como punto de partida, con *Grupo* y *tipo de palabra* (descartando los ensayos con pseudopalabras) como factores, incluyendo la interacción en el modelo. Ambas pruebas estadísticas fueron evaluadas con 2000 permutaciones aleatorias, con el fin de determinar si los resultados pueden ser explicados por azar.

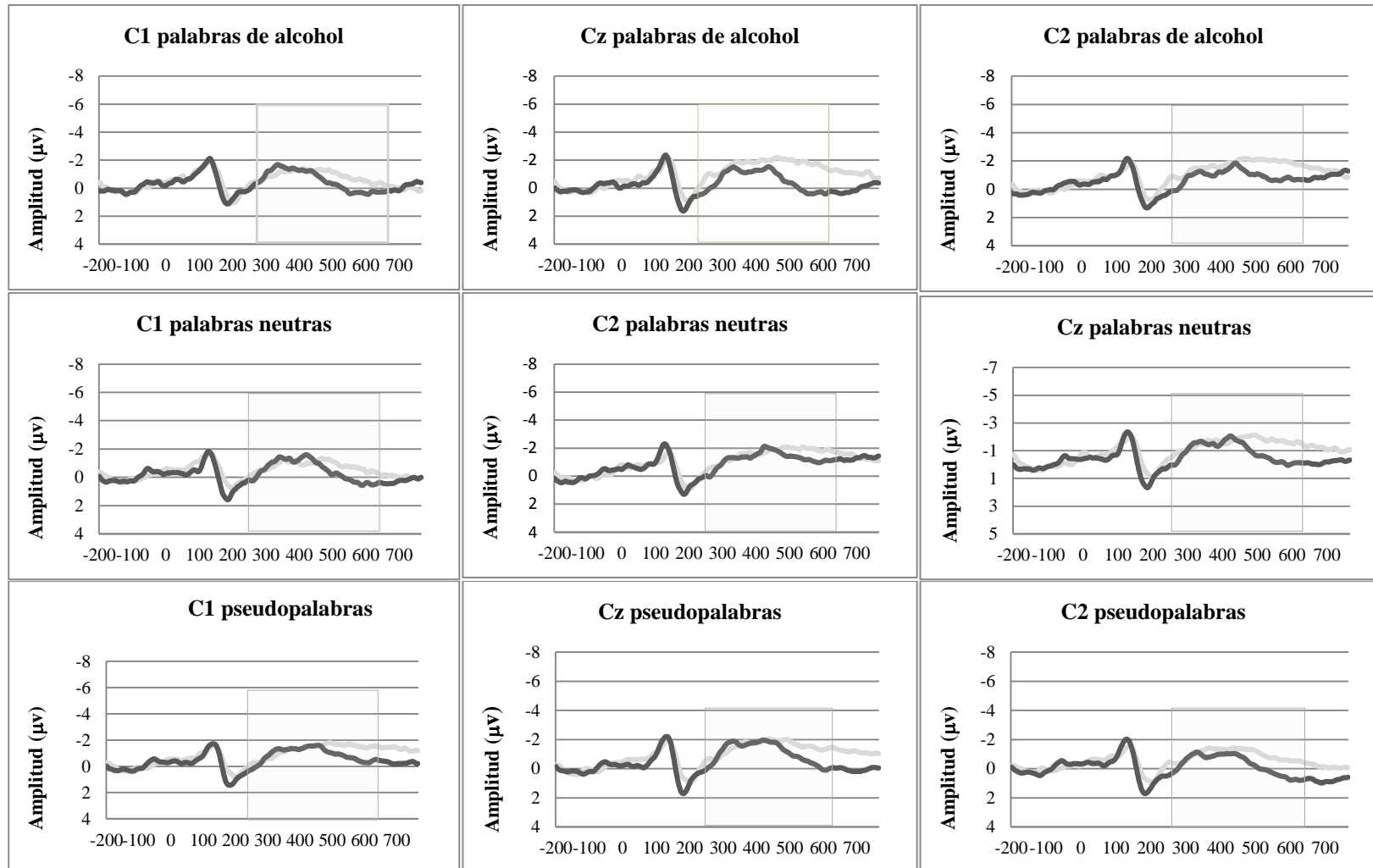
En el primer análisis (*lexicalidad*) se encontró un efecto significativo para la condición ($\Sigma F(33,67) = 43747.95, p < 0.001$), aunque no se mostraron efectos de Grupo o interacciones. El efecto significativo mostró una ventana temporal de 350 a 766 ms tras el inicio del estímulo

visual, que comprende las áreas representadas en la Figura 9. Las regiones que incluyen electrodos frontocentrales y centrales, como FC2 o C2 en el hemisferio derecho (HD) y C1 en el hemisferio izquierdo (HI) mostraron las mayores diferencias de amplitud entre palabras y pseudopalabras. Específicamente, de 350 a 766 ms, las pseudopalabras mostraron una amplitud mayor en electrodos del HI y más atenuada en HD, comparando con la condición de palabras.

En el segundo análisis CBPT (*tipo de palabra*) se halló un efecto significativo para la condición ($\Sigma F(33,67) = 3401.69, p = 0.034$), pero no para Grupo o la interacción. El efecto de la condición es representado en la Figura 10 y fue observado entre los 458 y 730 ms tras la aparición del estímulo visual. El electrodo que muestra las diferencias de amplitud más intensas es P1, mostrado en la figura 10. En este canal, las palabras relacionadas con el alcohol mostraron una amplitud mayor (positiva) comparando con las palabras de contenido neutro.

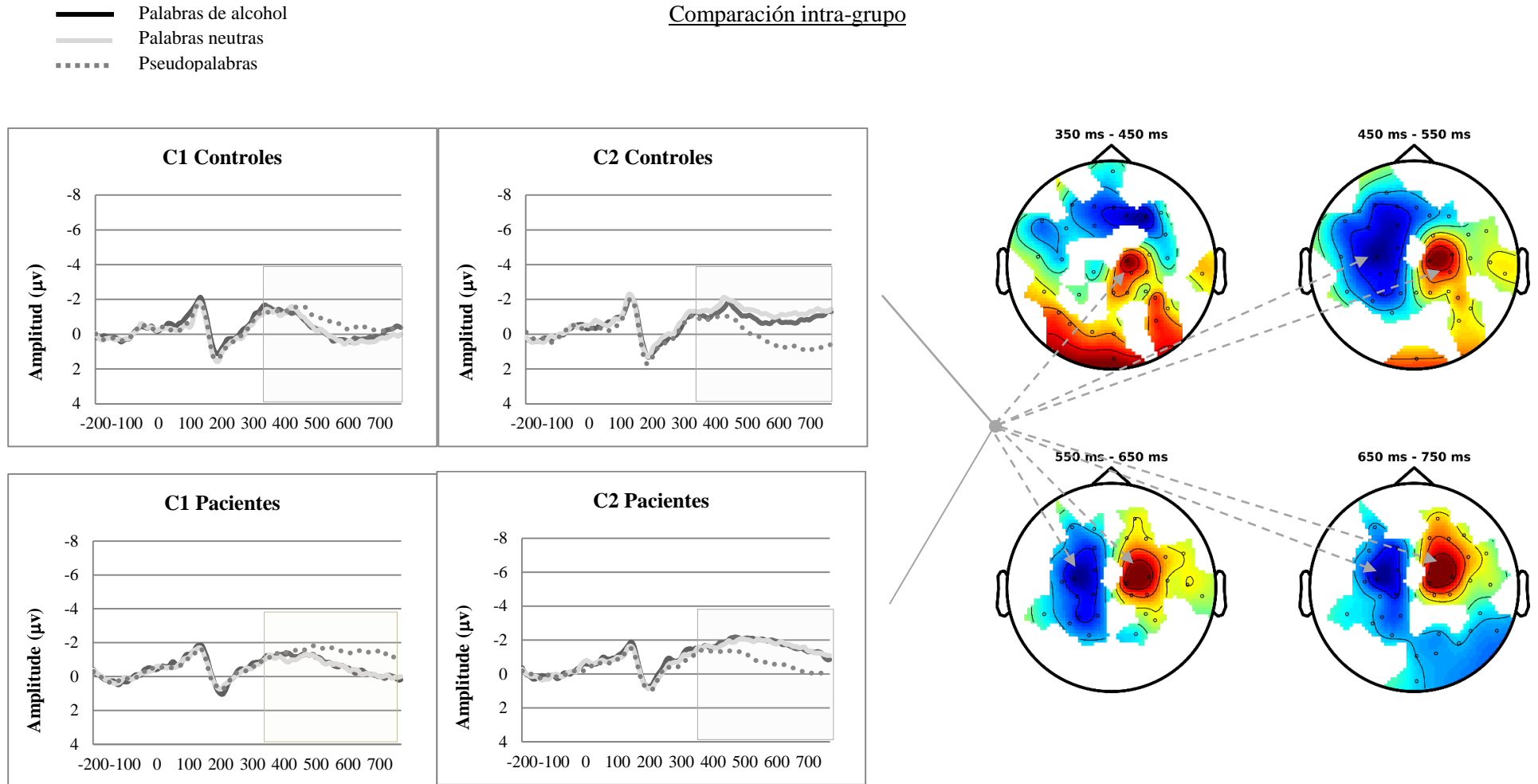
Figura 8. Ondas PER asociadas al proceso léxico.
Comparación inter-grupal

— Controles
— Pacientes



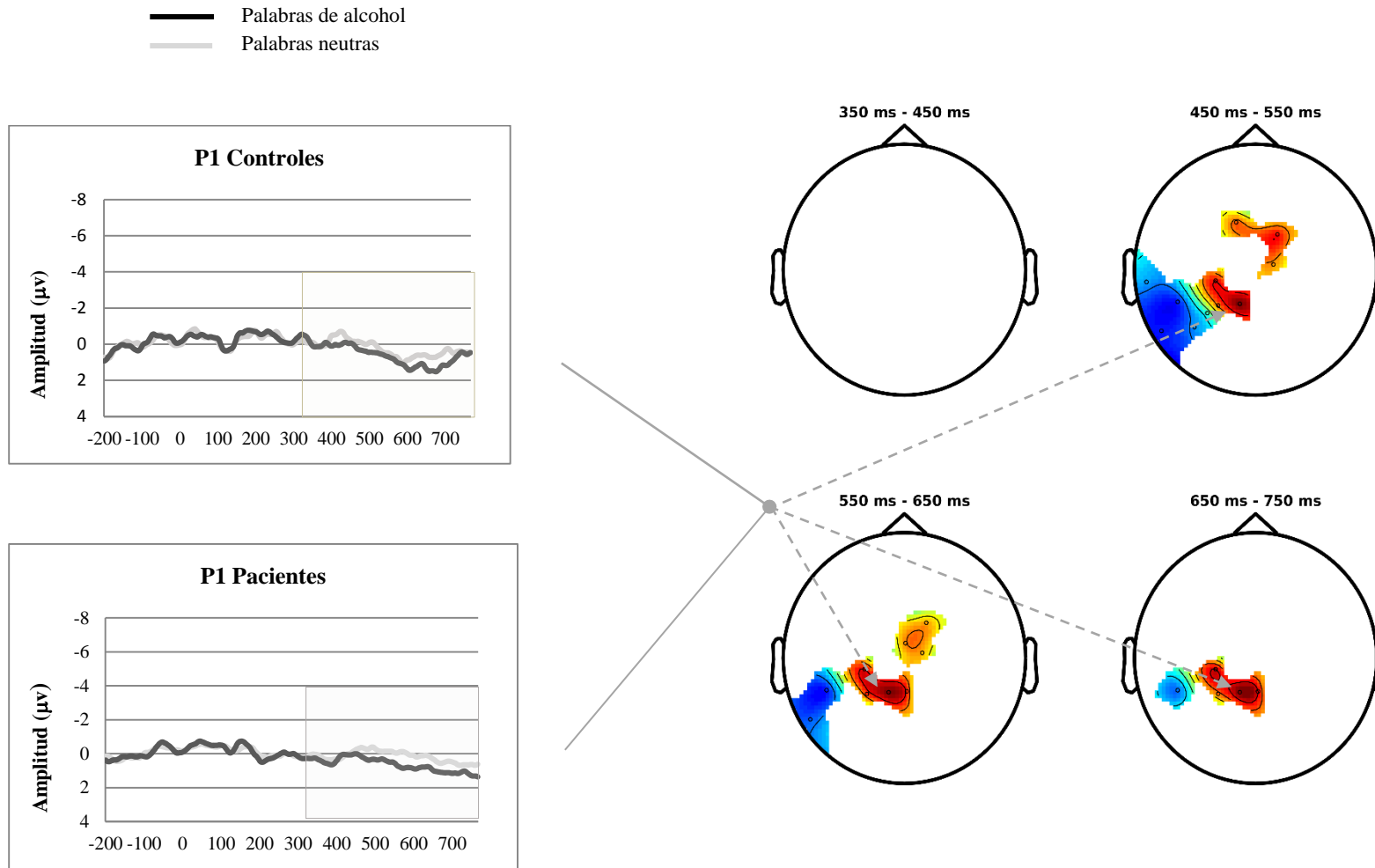
Nota: Comparación intergrupo de las ondas PER (-200 a 800 ms) para N400 en canales centrales (C1, Cz y C2) en presencia de palabras de alcohol, neutras y pseudopalabras. Las demoras de N400 parecen estar incrementadas para los pacientes en comparación con los participantes control, en todas las condiciones, observación apoyada por los resultados intergrupales de ANOVA-RM ($p < 0.01$).

Figura 9. Ondas PER y diferencias CBPT asociadas al proceso léxico.
Comparación intra-grupo



Nota: La figura 9 muestra las ondas ERP (-200 A 800 ms tras el estímulo) para N400 en electrodos centrales bilaterales (C1, C2) para palabras de alcohol y neutras, así como pseudopalabras, dentro de cada grupo. El efecto de *lexicalidad* puede ser observado en ambos grupos, con un patrón diferente de N400 para pseudopalabras en comparación con palabras, una observación consistente con los resultados ANOVA-RM donde se observaron demoras más tempranas de N400 y amplitudes más atenuadas para pseudopalabras en electrodos centrales derechos ($p < 0.01$). A la derecha de la imagen, se representan diferencias de amplitud (palabras - pseudopalabras) en la ventana 350-766 ms, con pseudopalabras mostrando mayores valores de amplitud media en electrodos centrales izquierdos y menores valores de amplitud en regiones centrales derechas ($p < 0.01$). Las flechas grises discontinuas entre las imágenes de ondas PER (izquierda) y las diferencias CBPT (derecha) muestran las regiones implicadas en los hallazgos N400.

Figura 10. Ondas PER y diferencias CBPT asociadas al efecto de palabra.
Comparación intra-grupo



Nota: Las imágenes de la derecha muestran la onda PER promediada (-200 a 800 ms tras el estímulo) para palabras relacionadas con el alcohol y palabras neutras, dentro de cada grupo, en el electrodo parietal izquierdo P1, ya que es la región donde la actividad cerebral muestra mayores diferencias según el tipo de palabra en el análisis no paramétrico CBPT (imagen izquierda), con las palabras de alcohol elicitando mayor actividad positiva que las palabras neutras ($p = 0.03$). Teniendo en cuenta que los resultados CBPT son conducidos por los datos, las diferencias significativas halladas no corresponden de manera necesaria a componentes ERP clásicos descritos en la literatura. Sin embargo, para una mejor visualización de la actividad psicofisiológica relacionada con el procesamiento del estímulo, se representa la onda PER promediada.

4.2.3.2 *Actividad evocada en procesos inhibitorios*

Sabiendo que los parámetros (voltaje y latencia) de los componentes N100 y P300 han sido transformados a Ln e incluidos en el análisis de varianza con el fin de conseguir resultados más robustos, se presentan en la tabla 11 las medias y desviaciones típicas de amplitud promedia y latencia como dato crudo (11A) y su transformación a escala Ln (11B) para el componente N100 y en la tabla 12 (12A- datos crudos, 12B – transformación Ln) para P300. La actividad PER promediada relacionada con la inhibición, tanto correcta como incorrecta (comisiones) en ambos grupos (N= 13 pacientes, 13 controles) puede ser visualizada en las Figuras 11 y 12 para las comparaciones intragrupal y en las Figuras 13 y 14 para las comparaciones entre tipos de ensayos Stop. Por último, se representan gráficamente las diferencias según el análisis no paramétrico CBPT en las Figuras 15 y 16.

Tabla 11. Descripción de amplitudes y latencias medias para el componente N100/N200**11A. Amplitudes y latencias promedio expresadas en voltaje (microvoltios μ V) y tiempo (ms)**

Electrodo		Stop éxito inhibición				Stop comisiones			
		Amplitud N100 (μV)		Latencia N100 (ms)		Amplitud N100 (μV)		Latencia N100 (ms)	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
Grupo									
F1	1	-3.657	1.538	194.62	25.734	-3.631	1.391	193.08	26.161
	2	-4.550	1.671	199.85	18.138	-4.127	2.044	208.31	21.891
Fz	1	-3.771	1.560	195.85	26.677	-3.904	1.586	192.92	22.871
	2	-4.957	1.925	201.69	16.510	-4.764	2.295	208.92	21.39
F2	1	-3.834	1.902	190.15	21.252	-3.604	1.602	192.62	23.286
	2	-4.867	1.907	206.92	19.142	-4.599	2.204	208.46	22.408
FC1	1	-3.911	1.392	197.08	24.243	-3.552	1.343	196.15	23.881
	2	-5.440	.185	200.00	19.647	-4.878	2.221	213.23	18.194
FC2	1	-3.523	1.526	196.15	23.937	-3.353	1.455	196.00	25.742
	2	-5.543	2.439	208.46	17.052	-5.150	2.480	209.85	20.041
C1	1	-3.137	1.101	200.31	24.79	-2.663	0.908	199.9	25.506
	2	-5.094	2.066	198.15	17.748	-4.108	1.874	203.54	19.23
Cz	1	-3.437	1.316	193.54	23.821	-3.031	1.339	196.00	24.399
	2	-5.908	-2.510	203.69	17.528	-4.717	2.486	204.31	19.59
C2	1	-2.833	1.310	196.31	22.932	-2.537	1.245	189.38	14.953
	2	-5.289	2.103	205.54	16.53	-4.195	2.385	211.23	18.358

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) de la amplitud (μ V) y latencia (ms) N100 en canales frontales (F1, Fz, F2), frontocentrales (FC1, FC2) y centrales (C1, Cz, C2) para ambos grupos (1 paciente, 2 controles).

11B. Amplitudes y latencias promedio de expresadas en logaritmo natural en base e (Ln)

Electrodo		Stop éxito inhibición				Stop comisiones			
		Amplitud N100 (Ln)		Latencia N100 (Ln)		Amplitud N100 (Ln)		Latencia N100 (Ln)	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
F1	1	4.641	0.147	5.263	0.130	4.640	0.133	5.255	0.129
	2	4.649	0.015	5.293	0.921	4.645	0.195	5.333	0.105
Fz	1	4.642	0.149	5.269	0.133	4.643	0.152	5.256	0.114
	2	4.653	0.018	5.303	0.840	4.651	0.217	5.337	0.103
F2	1	4.642	0.181	5.242	0.108	4.640	0.154	5.254	0.117
	2	4.650	0.018	5.328	0.919	4.649	0.020	5.334	0.108
FC1	1	4.643	0.133	5.276	0.119	4.640	0.129	5.272	0.120
	2	4.658	0.206	5.293	0.993	4.652	0.210	5.359	0.863
FC2	1	4.639	0.014	5.273	0.117	4.638	0.140	5.270	0.126
	2	4.658	0.229	5.336	0.803	4.655	0.023	5.342	0.950
C1	1	4.636	0.010	5.292	0.123	4.631	0.008	5.289	0.126
	2	4.654	0.196	5.285	0.918	4.645	0.017	5.311	0.921
Cz	1	4.638	0.012	5.258	0.118	4.635	0.012	5.271	0.121
	2	4.662	0.023	5.313	0.837	4.651	0.023	5.315	0.933
C2	1	4.633	0.012	5.273	0.112	4.630	0.012	5.241	0.774
	2	4.6565	0.199	5.322	0.779	4.646	0.226	5.349	0.864

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) de la amplitud (Ln) y latencia (Ln) N100 en canales frontales (F1, Fz, F2), frontocentrales (FC1, FC2) y centrales (C1, Cz, C2) para ambos grupos (1 paciente, 2 controles).

Tabla 12. Descripción de amplitudes y latencias medias para el componente P300**12A. Amplitudes y latencias promedio expresadas en voltaje (microvoltios μV) y tiempo (ms)**

Electrodo		Stop éxito inhibición				Stop comisiones			
		Amplitud P300 (μV)		Latencia P300 (ms)		Amplitud P300 (μV)		Latencia P300 (ms)	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
Grupo									
F1	1	2.739	0.818	359.54	35.86	2.478	0.985	367.23	39.58
	2	3.438	1.560	343.69	35.794	2.999	1.360	351.08	39.137
Fz	1	2.962	0.952	364.92	38.424	2.557	1.054	369.23	41.861
	2	3.926	1.610	347.08	35.257	3.449	1.488	360.31	41.367
F2	1	2.6731	1.0691	357.69	35.278	2.157	0.895	356.77	48.425
	2	3.433	1.484	347.69	39.392	3.198	1.153	357.23	40.353
FC1	1	2.780	0.988	350.15	37.045	2.259	1.118	363.23	34.733
	2	3.345	1.828	345.08	39.129	2.824	1.236	365.85	37.916
FC2	1	2.566	0.868	359.85	36.354	2.0324	0.840	357.69	45.657
	2	3.6911	1.975	346.62	37.916	2.961	1.000	366.15	36.437
C1	1	2.276	1.047	359.38	37.968	1.759	0.767	343.54	34.285
	2	3.432	1.680	345.54	39.185	2.040	1.109	369.54	43.48
Cz	1	2.460	1.138	353.85	45.125	2.303	0.937	344.62	38.742
	2	3.844	2.025	352.77	40.038	2.280	1.016	372.77	32.808
C2	1	2.023	0.825	361.85	41.948	1.791	0.765	344.15	38.957
	2	3.396	1.831	357.85	38.605	2.469	1.225	367.23	38.406

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) de la amplitud (μV) y latencia (ms) P300 en canales frontales (F1, Fz, F2), frontocentrales (FC1, FC2) y centrales (C1, Cz, C2) para ambos grupos (1 paciente, 2 controles).

12B. Amplitudes y latencias promedio de expresadas en logaritmo natural en base e (Ln)

Electrodo		Stop éxito inhibición				Stop comisiones			
		Amplitud P300 (Ln)		Latencia P300 (Ln)		Amplitud P300 (Ln)		Latencia P300 (Ln)	
		Media	DT	Media	DT	Media	DT	Media	DT
F1	1	0.953	0.369	5.880	0.102	0.826	0.435	5.900	0.112
	2	1.159	0.387	5.834	0.103	1.001	0.465	5.855	0.113
Fz	1	1.0223	0.401	5.894	0.109	0.865	0.395	5.905	0.119
	2	1.306	0.350	5.844	0.101	1.140	0.477	5.880	0.118
F2	1	0.892	0.469	5.875	0.101	0.679	0.456	5.868	0.141
	2	1.165	0.369	5.845	0.112	1.097	0.388	5.872	0.113
FC1	1	0.961	0.370	5.852	0.109	0.688	0.547	5.890	0.986
	2	1.110	0.425	5.837	0.116	0.963	0.388	5.896	0.110
FC2	1	0.876	0.404	5.880	0.106	0.625	0.438	5.871	1.335
	2	1.215	0.415	5.842	0.111	1.032	0.344	5.898	0.104
C1	1	0.718	0.492	5.879	0.107	0.464	0.487	5.834	0.100
	2	1.144	0.421	5.839	0.113	0.590	0.504	5.905	0.127
Cz	1	0.786	0.518	5.861	0.131	0.742	0.467	5.836	0.113
	2	1.239	0.474	5.859	0.116	0.706	0.562	5.917	0.090
C2	1	0.632	0.394	5.884	0.122	0.505	0.403	5.834	0.117
	2	1.092	0.549	5.874	0.110	0.767	0.602	5.900	0.110

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) de la amplitud (Ln) y latencia (Ln) P300 en canales frontales (F1, Fz, F2), frontocentrales (FC1, FC2) y centrales (C1, Cz, C2) para ambos grupos (1 paciente, 2 controles).

ANOVA-MR actividad temprana asociada a la señal auditiva de stop (inhibición correcta vs comisiones)

En el análisis de la **latencia para N100**, al no cumplirse los criterios de esfericidad para *electrodo* (W de Mauchly = 0.571, $p < 0.001$) y *electrodo*stop* (W de Mauchly = 0.078, $p = 0.001$), los parámetros estadísticos fueron corregidos con *Greenhouse-Geisser*. No se observaron efectos significativos para las variables *stop* (ensayos correctos e incorrectos stop) ($F(1) = 0.403$, $p = 0.531$, $\eta_p^2 = 0.017$, $pwr = 0.094$), *electrodo* ($F(3.237) = 0.571$, $p = 0.779$, $\eta_p^2 = 0.023$, $pwr = 0.168$), ni *Grupo* ($F(1) = 2.858$, $p = 0.104$, $\eta_p^2 = 0.106$, $pwr = 0.368$). Las interacciones *electrodo*Grupo* ($F(3.237) = 1.953$, $p = 0.123$, $\eta_p^2 = 0.075$, $pwr = 0.505$), *stop*Grupo* ($F(1) = 0.875$, $p = 0.359$, $\eta_p^2 = 0.035$, $pwr = 0.146$), *electrodo*stop* ($F(4.266) = 0.674$, $p = 0.621$, $\eta_p^2 = 0.027$, $pwr = 0.217$), o *stop*electrodo*Grupo* ($F(4.266) = 1.582$, $p = 0.181$, $\eta_p^2 = 0.062$, $pwr = 0.490$), tampoco se mostraron significativas para la latencia N100.

En el caso del **voltaje promedio N100**, la esfericidad no se pudo asumir para *electrodo* (W de Mauchly = 0.004, $p < 0.001$) y *stop*electrodo* (W de Mauchly = 0.034, $p < 0.001$), utilizándose las correcciones *Greenhouse-Geisser*. Del análisis intra-sujeto se observó el efecto de la variable *electrodo* ($F(2.829) = 5.609$, $p = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.189$, $pwr = 0.992$), indicando diferencias en voltaje o amplitud promedio N100 entre los electrodos. El efecto inter-sujeto de la variable *Grupo* fue significativo ($F(1) = 5.397$, $p = 0.029$, $\eta_p^2 = 0.184$, $pwr = 0.606$), indicando diferencias entre pacientes y controles para la amplitud media del componente N100.

También se mostraron significativas las interacciones entre *electrodo*Grupo* ($F(2.829) = 4.959$, $p = 0.004$, $\eta_p^2 = 0.171$, $pwr = 0.884$), y *stop*electrodo* ($F(3.958) = 3.958$, $p = 0.009$, $\eta_p^2 = 0.130$, $pwr = 0.885$). Por último, la interacción *stop*electrodo*Grupo* no alcanzó el nivel de significación estadística ($F(3.958) = 1.012$, $p = 0.425$, $\eta_p^2 = 0.040$, $pwr = 0.307$). Las comparaciones múltiples *Bonferroni* para *electrodo*Grupo* revelaron diferencias en el voltaje N100 entre pacientes y controles para 5 de los electrodos estudiados, en regiones frontocentrales FC1 ($p = 0.044$), FC2 ($p = 0.018$) y centrales C1 ($p = 0.006$), Cz ($p = 0.009$), y C2 ($p = 0.005$), mostrando los pacientes menores amplitudes medias N100 en todos los electrodos (Figura 11). En cuanto a las comparaciones *Bonferroni* para *stop*electrodo*, se hallan diferencias entre ensayos con inhibición correcta y fallida (comisiones) en los electrodos centrales C1 ($p = 0.004$), Cz ($p = 0.011$), C2 ($p = 0.013$), con mayores amplitudes N100 para ensayos con éxito en la retención de la respuesta (Figura 12).

ANOVA-RM actividad tardía asociada a la señal auditiva de stop (inhibición correcta vs comisiones)

Por un lado, en el análisis de la **latencia para P300**, no se pudo asumir la esfericidad para *electrodo* (W de Mauchly = 0.034, $p < 0.001$), ni *stop*electrodo* (W de Mauchly = 0.055, $p < 0.001$), por lo que se usaron correcciones de *Greenhouse-Geisser*. No se mostraron efectos para ninguna de las variables (*stop*: $F(1) = 1.313$, $p = 0.263$, $\eta_p^2 = 0.053$, $pwr = 0.196$, *electrodo*: $F(3.398) = 0.269$, $p = 0.870$, $\eta_p^2 = 0.011$, $pwr = 0.102$), ni interacciones (*stop*Grupo*: $F(1) = 2.828$, $p = 0.106$, $\eta_p^2 = 0.105$, $pwr = 0.365$, *stop*electrodo*: $F(3.616) = 0.649$, $p = 0.614$, $\eta_p^2 = 0.026$, $pwr = 0.196$, *electrodo*Grupo*: $F(3.398) = 1.992$, $p = 0.114$, $\eta_p^2 = 0.077$, $pwr = 0.528$, *stop*electrodo*Grupo*: $F(3.616) = 0.768$, $p = 0.524$, $\eta_p^2 = 0.032$, $pwr = 0.232$), así como efectos inter-sujeto (*Grupo*: $F(1) = 0.008$, $p = 0.929$, $\eta_p^2 = 0.001$, $pwr = 0.051$). Por lo tanto, no parecen mostrarse diferencias significativas en la latencia media de P300 entre grupos, ni tampoco entre tipos de ensayos (con éxito en la inhibición y ensayos con comisiones).

Por otro lado, **el voltaje promedio P300** (esfericidad sin asumir para *electrodo*: W de Mauchly = 0.010, $p < 0.001$ y *electrodo*stop* W de Mauchly = 0.033, $p < 0.001$), se mostró diferente para la variable *stop* ($F(1) = 9.448$, $p = 0.005$, $\eta_p^2 = 0.282$, $pwr = 0.839$), indicando diferencias generales entre ensayos con éxito stop y ensayos con presencia de comisiones. También se muestra diferente la amplitud media P300 entre *electrodos* ($F(2.792) = 10.559$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.306$, $pwr = 0.997$). El efecto inter-sujeto de la variable *Grupo* fue hallado como significativo ($F(1) = 4.552$, $p = 0.043$, $\eta_p^2 = 0.159$, $pwr = 0.535$), indicando así posibles diferencias en la amplitud media de P300 entre pacientes y controles.

En el análisis de las interacciones, *stop*Grupo* ($F(1) = 0.347$, $p = 0.561$, $\eta_p^2 = 0.014$, $pwr = 0.087$), *electrodo*Grupo* ($F(2.792) = 0.990$, $p = 0.399$, $\eta_p^2 = 0.040$, $pwr = 0.250$) y *stop*electrodo* ($F(3.615) = 1.925$, $p = 0.120$, $\eta_p^2 = 0.074$, $pwr = 0.531$) no se mostraron significativas. Sin embargo, la triple interacción *stop*electrodo*Grupo* ($F(3.615) = 3.136$, $p = 0.022$, $\eta_p^2 = 0.116$, $pwr = 0.768$) sí se mostró estadísticamente significativa. Por lo tanto, se ha decidido comprobar las diferencias en las comparaciones múltiples *Bonferroni* y se han observado, por un lado, diferencias entre grupos en los ensayos con éxito en la inhibición en la amplitud P300 del electrodo FC2 ($p = 0.046$) y electrodos centrales C1 ($p = 0.026$), Cz ($p = 0.029$) y C2 ($p = 0.022$) (Figura 12) y por otro lado, en los ensayos con presencia de comisiones en la amplitud de los canales frontales y frontocentrales derechos F2 ($p = 0.018$) y FC 2 ($p = 0.015$) (Figura 11). Estos datos podrían apuntar a una menor amplitud del componente P300 para los pacientes en ensayos con inhibición correcta en regiones frontocentrales derechas y centrales, así como en ensayos con fallos en la inhibición en regiones frontales y frontocentrales del hemisferio derecho. Con respecto a las diferencias entre tipo de ensayos stop, las

comparaciones múltiples permitieron la observación de diferencias entre ensayos con éxito y ensayos con fallo en la inhibición: dentro del grupo de los pacientes, la amplitud P300 es mayor en ensayos con éxito en la inhibición versus ensayos con comisiones en el canal FC2 ($p = 0.034$), y dentro del grupo de los controles en los canales C1 ($p = 0.001$), Cz ($p = 0.001$) y C2 ($p = 0.043$) (Figura 12).

Análisis no paramétrico de permutaciones basado en clustering (CBPT) de la actividad relacionada con la inhibición (Stop)

Del mismo modo que en el análisis ANOVA-RM para la actividad relacionada con la inhibición Stop, el test no paramétrico CBPT fue aplicado para el voltaje medio generado en la actividad evocada por el estímulo (señal auditiva de stop). Se utilizó el diseño de ANOVA de medidas repetidas como punto de partida, con *Grupo* y tipo de ensayo Stop (éxito inhibición o ensayos con comisiones) como factores e incluyendo la interacción en el modelo. La prueba estadística fue evaluada con 2000 permutaciones aleatorias, con el fin de determinar si los resultados pueden ser explicados por azar.

En el análisis CBPT se encontró un efecto significativo para el *tipo de ensayo*, en un primer clustering ($\Sigma F = 3695.77$, $p = 0.0058$), de 250 a 400 ms, con diferencias más intensas en electrodos frontocentrales y centrales, indicando mayor amplitud de la actividad para los ensayos con éxito en la inhibición, comparado con ensayos con comisiones (en la Figura 14 se pueden ver las diferencias entre tipos de ensayos, representando la resta de los ensayos de éxito de los que tenían comisiones: actividad comisiones – actividad éxito inhibición, junto a la onda PER correspondiente). Otro efecto para *tipo de ensayo* fue observado en una ventana temporal más temprana, de 100 a 250 ms tras el sonido ($\Sigma F = 2470.85$, $p = 0.0190$), que indica una amplitud más atenuada de la actividad en los ensayos con comisiones sobre todo en canales centrales, comparado con ensayos con éxito (Figura 14).

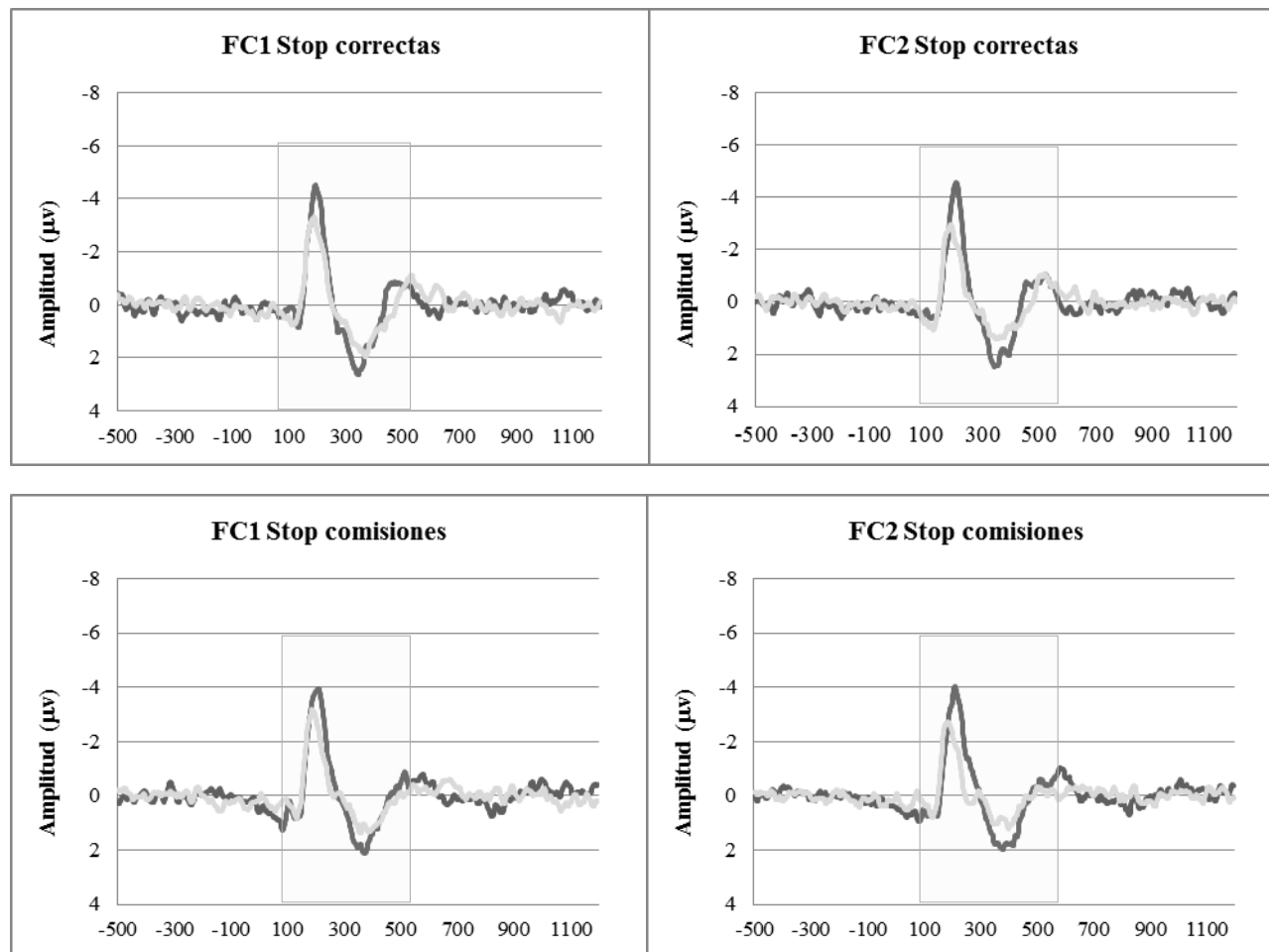
El efecto de *Grupo* también se halló como significativo ($\Sigma F = 14043.07$, $p = 0.0002$), mostrando los pacientes amplitudes más atenuadas que los controles, de 150 a 200 y 250 ms, donde se esperaba una negatividad relacionada con el proceso de inhibición, sobre todo en regiones centrales (en la Figura 13 se representa la resta de la actividad en el grupo de pacientes – actividad controles). También se observaron diferencias entre grupos de 300 a 400 ms, correspondientes a la actividad positiva esperada en PER en canales frontocentrales y centrales, con una menor amplitud para los pacientes comparado con los participantes del grupo control (ver Figura 13). Por otro lado, el efecto de la interacción no pudo ser observado, al no hallarse estadísticamente significativo ($\Sigma F = 1449.78$, $p = 0.0942$), por lo que las diferencias halladas con respecto a las comparaciones intergrupales resultan generales, sin distinguir por tipo de ensayo (éxito o comisión) y las intragrupalas a su vez pueden indicar una diferencia general

entre la actividad generada en ensayos con inhibición correcta e incorrecta, sin distinguir por grupo.

— Controles
— Pacientes

Figura 11. Comparación intergrupar en ensayos con éxito Stop y ensayos fallidos (comisiones)

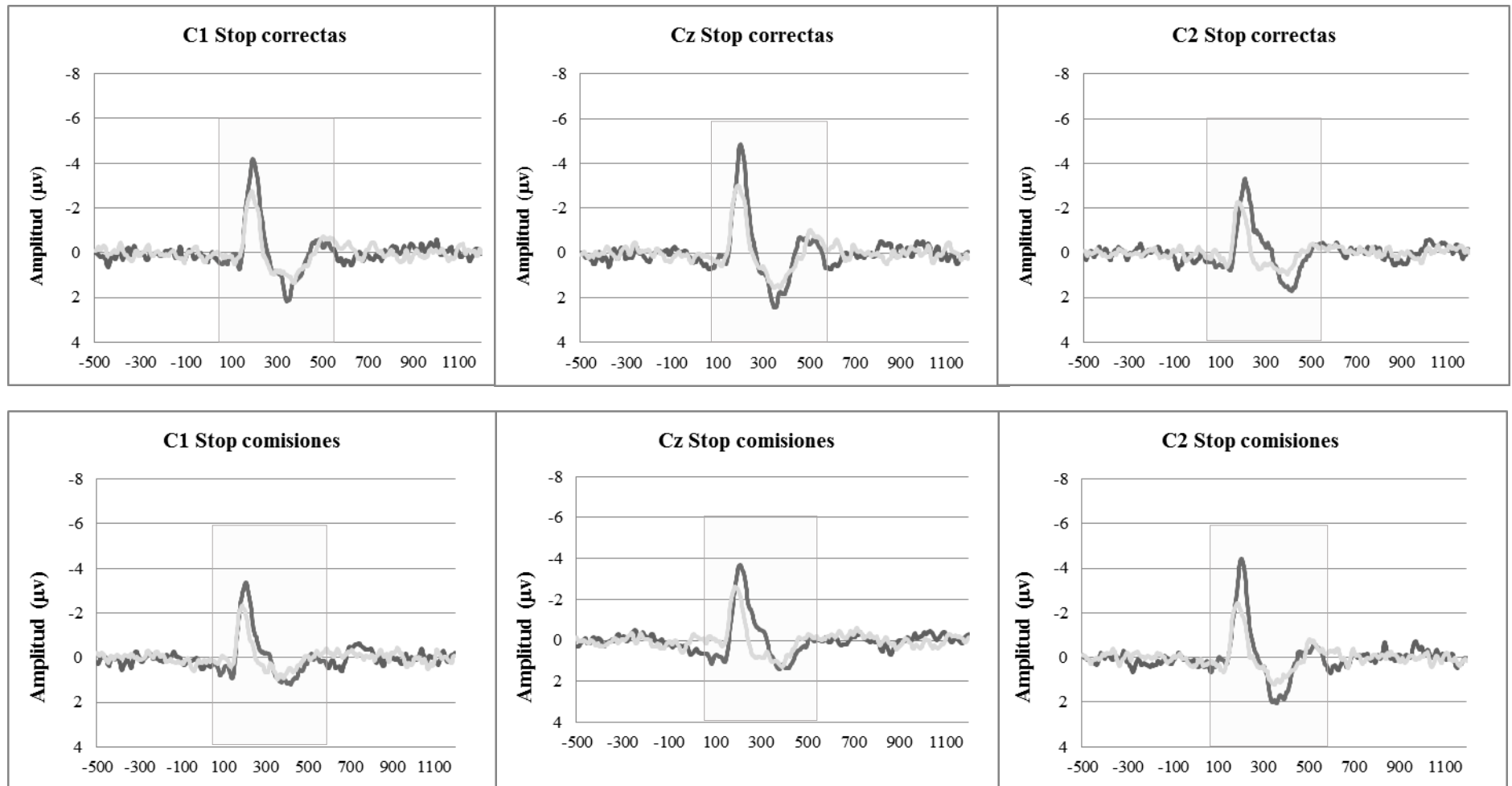
11A. Electrodo frontocentrales



Nota: Representaciones gráficas de la onda PER promediada (de -500 a 1200 ms tras la aparición de la señal auditiva de stop) en canales frontocentrales (FC1, FC2), donde se pueden observar los componentes N100 y P300 relacionados con ensayos correctos Stop e incorrectos (Stop comisiones). Los pacientes parecen mostrar amplitudes más atenuadas para ambos componentes, siendo estas diferencias significativas en FC1 y FC2 para N100 (interacción electrodo*Grupo ANOVA-MR, $p < 0.05$), sin diferenciar por tipo de ensayo; y en FC2 para P300 durante los ensayos

— Controles
— Pacientes

11B. Electrodo centrales

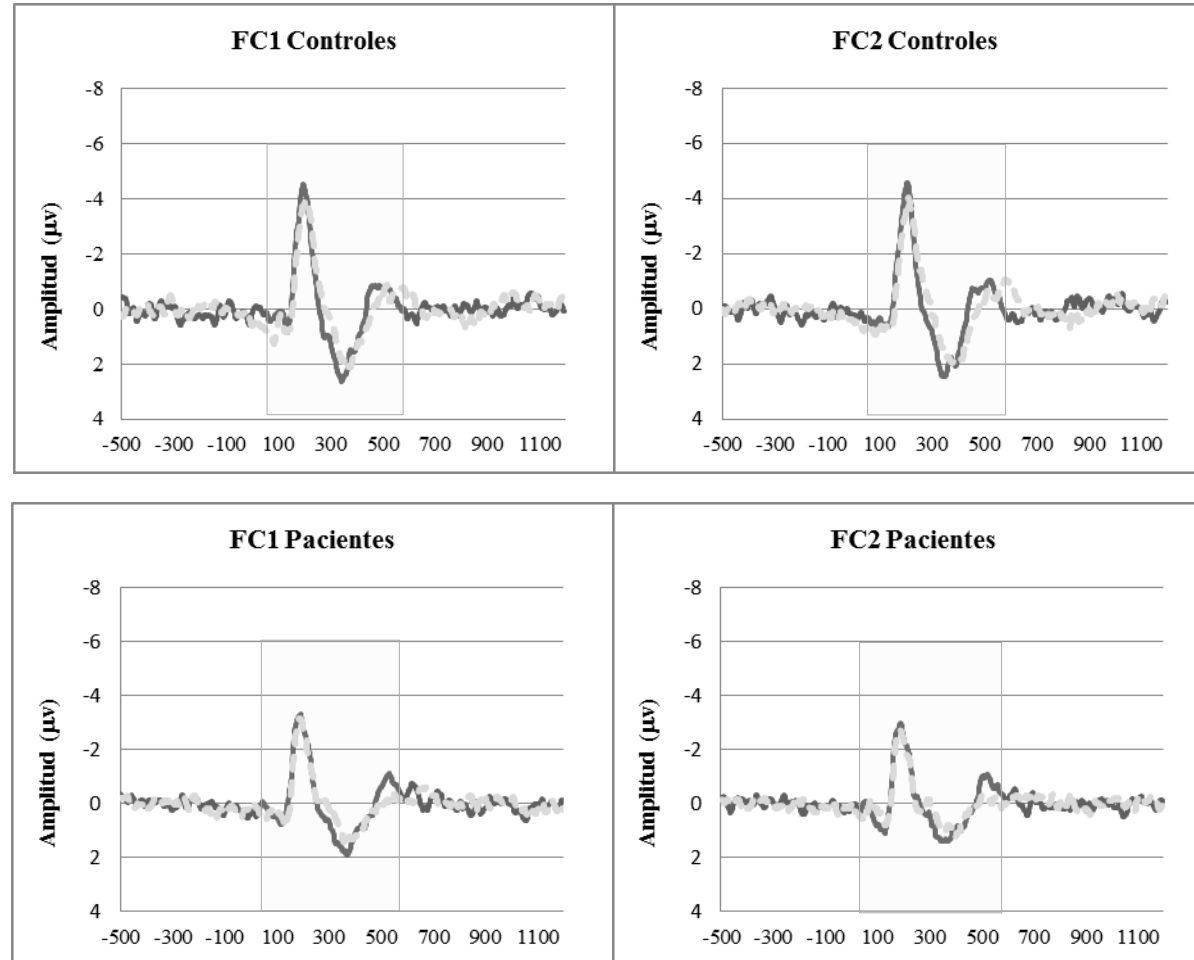


Nota: Representaciones gráficas de la onda PER promediada (de -500 a 1200 ms tras la aparición de la señal auditiva de stop) en canales centrales (C1, Cz, C2), donde se pueden observar los componentes N100 y P300 relacionados con ensayos correctos Stop e incorrectos (Stop comisiones). Los pacientes parecen mostrar amplitudes más atenuadas para ambos componentes, siendo estas diferencias significativas en todos los electrodos centrales para N100 (interacción electrodo*Grupo ANOVA-MR, $p < 0.01$), sin diferenciar por tipo de ensayo. En el caso de la P300, las comparaciones post-hoc de la interacción tipo de ensayo*electrodo*Grupo permitieron observar de nuevo menores amplitudes P300 para los pacientes en C1, Cz y C2 ($p < 0.05$) durante los ensayos correctos Stop.

Figura 12. Comparación intragrupal en ensayos con éxito Stop y ensayos fallidos (comisiones)

— Ensayos correctos
 - - - Ensayos comisiones

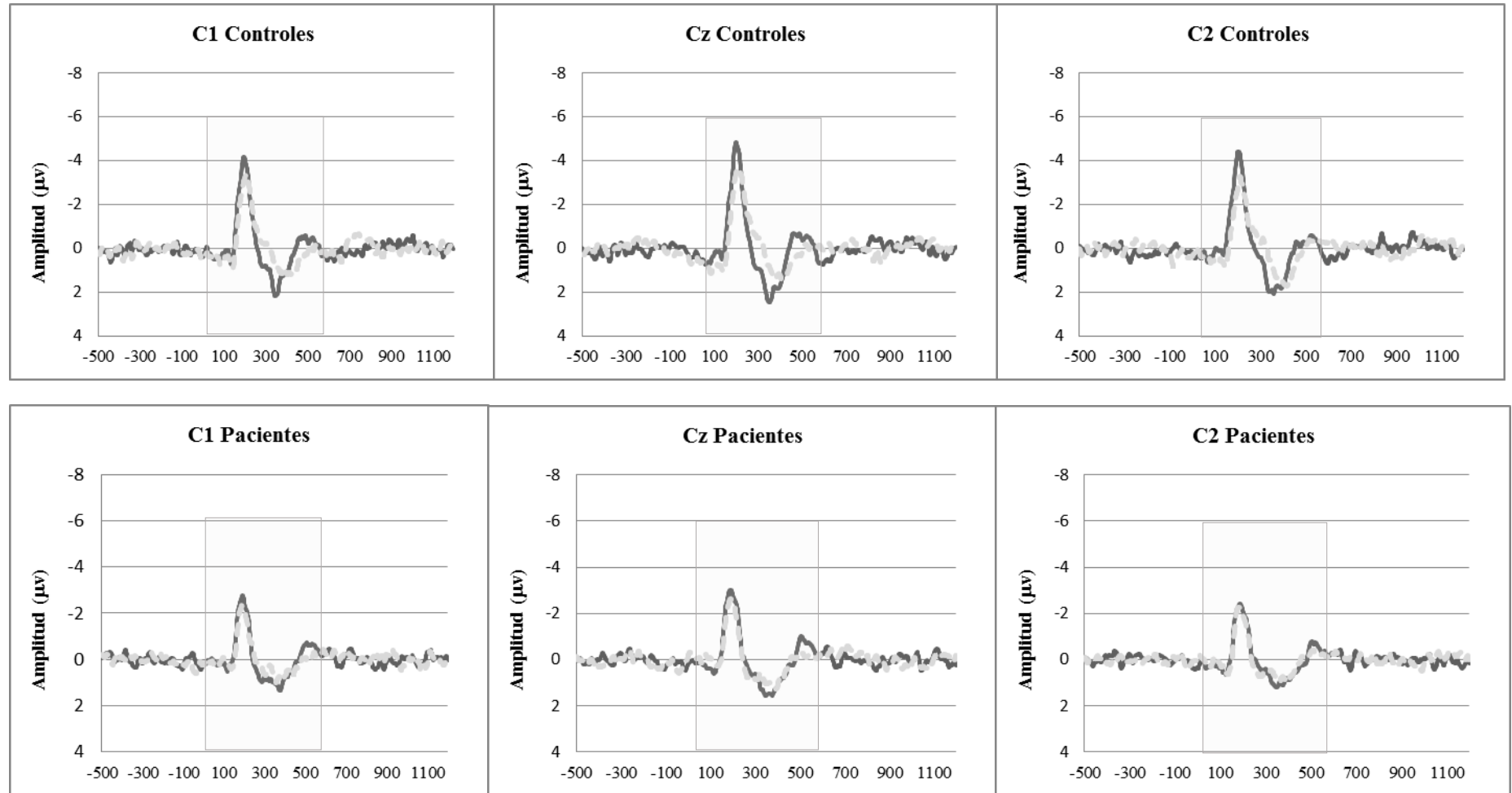
12A. Electrodo frontocentrales



Nota: Representaciones gráficas de la onda PER promediada (de -500 a 1200 ms tras la aparición de la señal auditiva de stop) en canales frontocentrales (FC1, FC2), donde se pueden observar los componentes N100 y P300 dentro de cada grupo, comparando ensayos correctos Stop con los incorrectos (Stop comisiones). Aunque en general la actividad elicitada en ambos tipos de ensayos parece similar, dentro del grupo de los pacientes la amplitud P300 es significativamente menor para ensayos con presencia de comisiones comparado con ensayos correctos Stop, en el electrodo FC2 (comparaciones post-hoc de la interacción tipo de ensayo*electrodo*Grupo, $p < 0.05$).

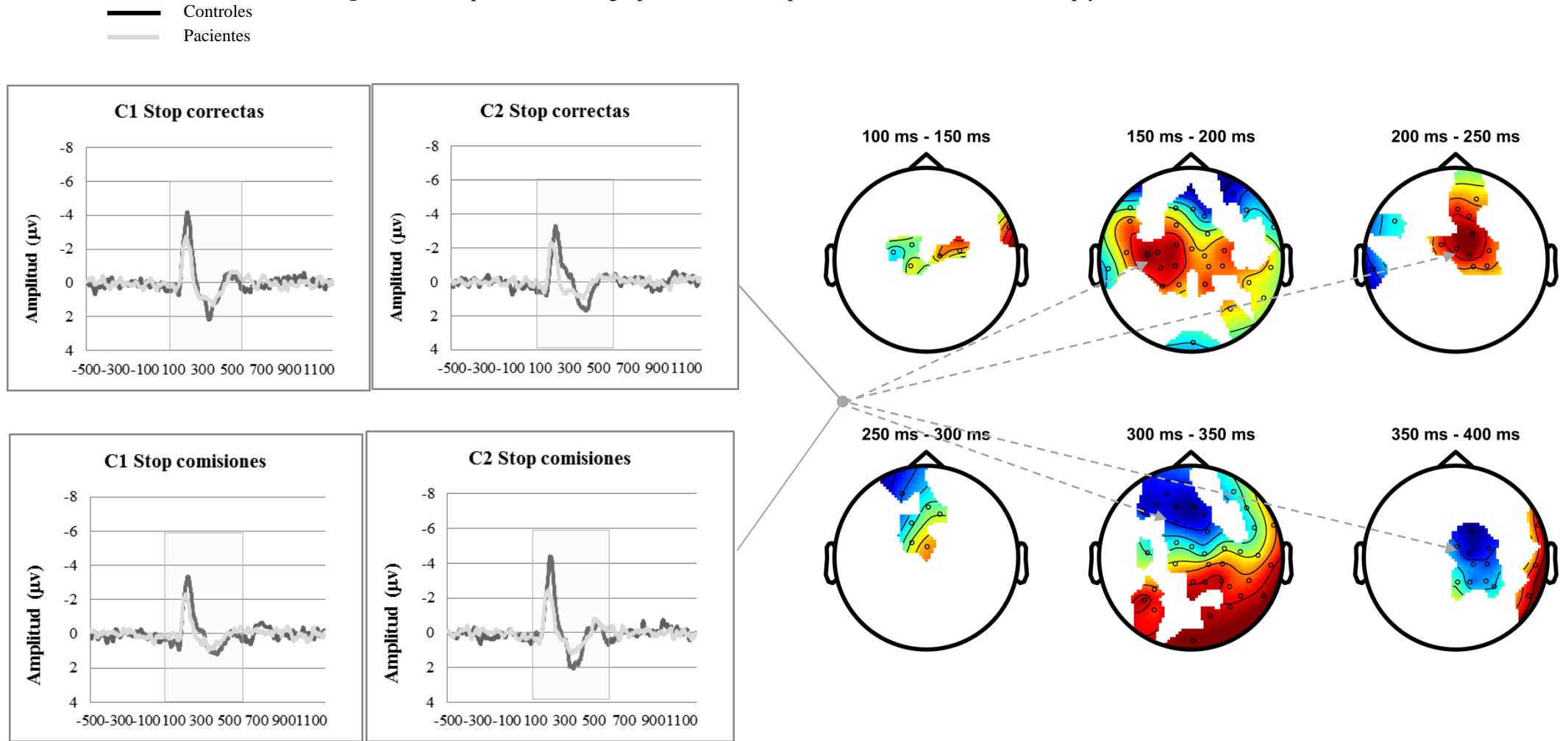
— Ensayos correctos
 - - - Ensayos comisiones

12B. Electrodo centrales



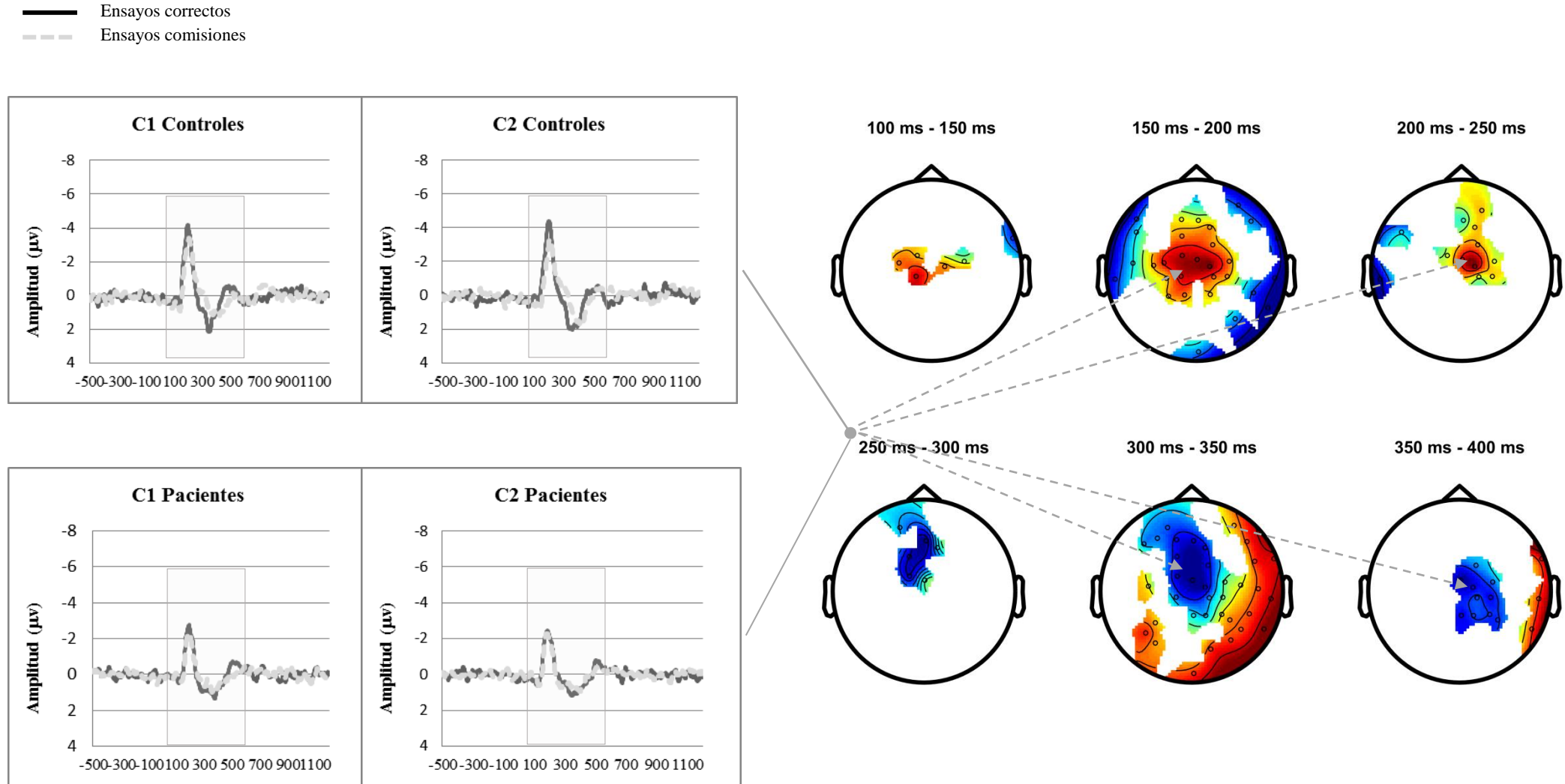
Nota: Representaciones gráficas de la onda PER promediada (de -500 a 1200 ms tras la aparición de la señal auditiva de stop) en canales centrales (C1,Cz,C2), donde se pueden observar los componentes N100 y P300 dentro de cada grupo, comparando ensayos correctos Stop con los incorrectos (Stop comisiones). En el caso del componente N100, la actividad relacionada con los ensayos incorrectos Stop (comisiones) es significativamente menor en todos los canales representados según la interacción electrodo*stop del ANOVA-MR ($p < 0.02$), sin diferenciar por grupo de estudio. Para P300, solamente el grupo control muestra diferencias en la actividad entre tipos de ensayo (ensayos con comisión presentan menor amplitud P300 que los ensayos correctos Stop) en los electrodos C1, Cz y C2 (comparaciones post-hoc de tipo de ensayo*electrodo*Grupo, $p < 0.05$).

Figura 13. Comparaciones intergrupales ondas PER promediadas en la inhibición Stop y diferencias CBPT



Nota: Representaciones gráficas de la onda PER promediada (de -500 a 1200 ms tras la aparición de la señal auditiva de stop) en canales centrales bilaterales C1 y C2 (derecha) y los mapas de diferencias en amplitud CBPT (izquierda) entre grupos (representación amplitud pacientes – controles) de 100 a 400 ms, sin diferenciar por tipo de ensayo (éxito o comisión). Las flechas discontinuas entre las ondas PER y los mapas CBPT sirven para una mejor visualización y localización de las diferencias en actividad entre pacientes y controles, el rojo intenso (sobre todo de 150 a 250 ms) indicando una amplitud más atenuada para los pacientes, de la actividad negativa esperada en etapas tempranas del procesamiento del sonido (ver N100 imagen derecha) y el azul intenso (de 300 a 400 ms) reflejando una menor amplitud de la positividad esperada más tardía (ver P300 imagen derecha), comparando con los participantes sanos.

Figura 14. Comparaciones intragrupal ondas PER promediadas y diferencias CBPT para la inhibición Stop



Nota: Representaciones gráficas de la onda PER promediada (de -500 a 1200 ms tras la aparición de la señal auditiva de stop) en canales centrales bilaterales C1 y C2 (derecha) y los mapas de diferencias en amplitud CBPT (izquierda) entre tipos de ensayo (ensayos con comisiones– ensayos con éxito) de 100 a 400 ms, sin diferenciar por grupo. Las flechas discontinuas entre las ondas PER y los mapas CBPT sirven para una mejor visualización y localización de las diferencias en actividad entre tipos de ensayos, el rojo intenso (sobre todo de 150 a 250 ms) indicando una amplitud más atenuada para ensayos con comisiones, de la actividad negativa esperada en etapas tempranas del procesamiento del sonido (ver N100 imagen derecha) y el azul intenso (de 300 a 400 ms) reflejando una menor amplitud de la positividad esperada más tarde (ver P300 imagen derecha), comparando con ensayos con éxito en la inhibición.

4.2.4 Sección 4: Actividad cerebral en estado de reposo

4.2.4.1 Actividad oscilatoria en estado de reposo cerebral

Los valores promedio (épocas 4 seg.) de la potencia espectral MF durante el registro de la actividad cerebral con los ojos cerrados, se obtuvieron para cada individuo, en cada fuente. Se recuerda que el valor MF representa el “centro de gravedad” del espectro, de forma que si es más alto conlleva un aumento de ritmos rápidos (o una disminución de los lentos) y si es más bajo, supone un aumento de ritmos lentos. En la tabla 13 se describen el valor MF promedio del clustering total y en cada fuente con actividad significativamente diferente (las diferencias intergrupales CBPT se exponen más abajo), en cada grupo de participantes (N = 19 pacientes y 19 controles). En ella, es observable una tendencia de los pacientes con dependencia por el alcohol a mostrar un cambio en el espectro hacia la derecha (frecuencias rápidas), comparando con los participantes del grupo control.

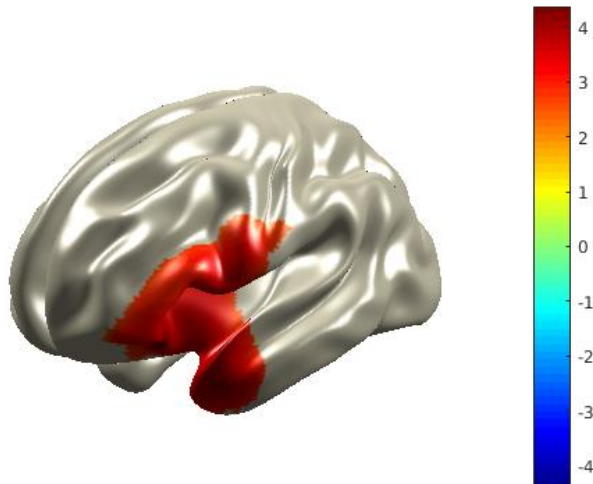
El análisis de la potencia espectral en frecuencia mediana (MF) en fuentes de actividad cerebral reveló un aumento significativo en potencia MF ($\sum(t) = -359.2529$, $p = 0.0347$) en regiones frontotemporales izquierdas para los pacientes, en comparación con los individuos sanos. Específicamente, las áreas donde los pacientes muestran mayor potencia MF son: el giro precentral, giro orbital frontal medio, giro opercular, triangular y orbital frontales inferiores, giro poscentral, polo temporal del giro temporal superior y giro temporal superior, polo temporal del giro temporal medio y giro temporal medio y giro temporal inferior. En la figura 15 se representa la diferencia de potencias MF entre grupos, en las regiones mencionadas. El hallazgo podría reflejar una acentuación o incremento hacia frecuencias rápidas en los pacientes dependientes.

Tabla 13. Valores promediados MF en regiones con diferencias CBPT entre pacientes y controles, para cada grupo

Región	Grupo	Media	DT
<i>Clustering completo</i>	1	11.615	2.142
	2	8.887	1.857
<i>Giro Precentral I</i>	1	13.043	3.022
	2	9.776	3.159
<i>Giro Orbital Frontal Medio I</i>	1	10.201	2.069
	2	8.228	1.582
<i>Giro Opercular Frontal Inferior I</i>	1	12.129	2.598
	2	9.182	2.255
<i>Giro Triangular Frontal Inferior I</i>	1	12.115	2.793
	2	9.070	2.613
<i>Giro Orbital Frontal Inferior I</i>	1	11.307	2.295
	2	8.517	1.926
<i>Giro Poscentral I</i>	1	12.809	3.890
	2	9.486	2.822
<i>Giro Temporal Superior I</i>	1	11.394	2.872
	2	9.032	1.271
<i>Polo Temporal del Giro Temporal Superior I</i>	1	11.292	2.315
	2	8.669	1.434
<i>Giro Temporal Medio I</i>	1	10.858	2.305
	2	8.812	1.162
<i>Polo Temporal del Giro Temporal Medio I</i>	1	10.774	2.152
	2	8.508	1.268
<i>Giro Temporal Inferior I</i>	1	10.750	2.363
	2	8.677	1.165

Nota: Valores promediados y desviaciones típicas (DT) de la potencia espectral MF para clusterings completos y regiones fronto-temporales izquierdas, dentro de cada grupo (1 pacientes, 2 controles). Se representan solamente los valores significativamente diferentes entre grupos ($p < 0.005$).

Figura 15. Diferencias CBPT en potencia espectral MF entre grupos (Pacientes > Controles)



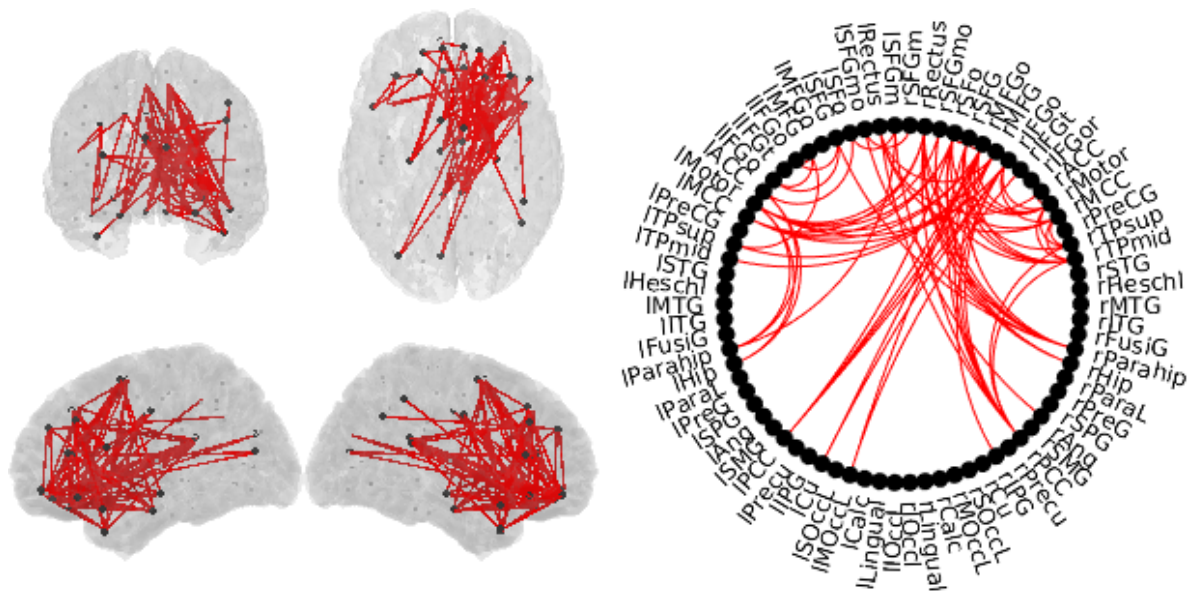
Nota: Representación gráfica de las diferencias en potencia espectral MF entre grupos (pacientes – controles). Los pacientes muestran mayores amplitudes MF (color rojo intenso) que los participantes sanos en áreas frontotemporales del hemisferio izquierdo, como el giro orbital frontal medio, giros opercular, triangular y orbital frontal inferior y giros temporal superior, medio e inferior.

4.2.4.2 Estudio de la conectividad cerebral en reposo. Sincronización en fase en frecuencias rápida

A continuación, se presentan los datos del análisis de conectividad a través del índice de sincronización en fase *ciPLV*, calculado en cada una de las fuentes estudiadas (las 74 regiones correspondientes al atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), junto a sus abreviaturas, se pueden consultar en la tabla 14).

En el cálculo de la sincronización en fase a través de *ciPLV* se ha podido comprobar que los pacientes muestran un aumento significativo ($\Sigma(t) = 240.8312$, $p = 0.03171$) de conectividad en la banda *Beta 2* (de 20 a 30 Hz) en áreas fronto-temporales (Figura 16), en 40 de las 74 regiones, con 72 *links* significativos. Específicamente, los pacientes muestran mayores niveles de sincronización en fase en la banda rápida Beta2 entre regiones frontales; regiones frontales - área motora suplementaria; regiones frontales - giros cingulados anterior, medio y posterior; área motora suplementaria-giro recto; hipocampo izquierdo-giro cingulado izquierdo; hipocampo derecho-áreas frontales derechas; parahipocampo izquierdo y áreas motora suplementaria, frontales y giro cingulado izquierdo; parahipocampo derecho y áreas frontales; cíneo y áreas frontales; áreas occipitales- áreas frontales; giros temporales medio y superior y áreas frontales, suplementaria motora y giro cingulado.

Figura 16. Sincronización en fase en beta2. Conexiones significativamente diferentes entre grupos (Pacientes > Controles)



Nota: Representación gráfica de las diferencias en conectividad funcional (Pacientes – Controles). 72 conexiones significativamente diferentes entre pacientes y controles, de la sincronización en fase (ciPLV) en la banda beta 2, de 40 regiones frontotemporales bilaterales. Los pacientes muestran mayores niveles de sincronización en fase en la banda rápida Beta2 entre regiones frontales; regiones frontales - área motora suplementaria; regiones frontales - giros cingulados anterior, medio y posterior; área motora suplementaria-giro recto; hipocampo izquierdo-giro cingulado izquierdo; hipocampo derecho-áreas frontales derechas; parahipocampo izquierdo y áreas motora suplementaria, frontales y giro cingulado izquierdo; parahipocampo derecho y áreas frontales; cíneo y áreas frontales; áreas occipitales- áreas frontales; giros temporales medio y superior y áreas frontales, suplementaria motora y giro cingulado.

Tabla 14. Lista de las 74 regiones cerebrales (atlas AAL)

Abreviatura	Región cerebral
'lPreCG'	Giro Precentral Izquierdo
'rPreCG'	Giro Precentral Derecho
'lSFG'	Giro Frontal Superior Izquierdo
'rSFG'	Giro Frontal Superior Derecho
'lSfo'	Giro Orbital Frontal Superior Izquierdo
'rSfo'	Giro Orbital Frontal Superior Derecho
'lMFG'	Giro Frontal Medio Izquierdo
'rMFG'	Giro Frontal Medio Derecho
'lMFGo'	Giro Orbital Frontal Medio Izquierdo
'rMFGo'	Giro Orbital Frontal Medio Derecho
'lIFGo'	Giro Opercular Frontal Inferior Izquierdo
'rIFGo'	Giro Opercular Frontal Inferior Derecho
'lIFGt'	Giro Triangular Frontal Inferior Izquierdo
'rIFGt'	Giro Triangular Frontal Inferior Derecho
'lIFGo'	Giro Orbital Frontal Inferior Izquierdo
'rIFGo'	Giro Orbital Frontal Inferior Derecho
'lMotor'	Área Motora Suplementaria Izquierda
'rMotor'	Área Motora Suplementaria Derecha
'lSFGm'	Giro Medial Frontal Superior Izquierdo
'rSFGm'	Giro Medial Frontal Superior Derecho
'lSFGmo'	Giro Medial Orbital Frontal Superior Izquierdo
'rSFGmo'	Giro Medial Orbital Frontal Superior Derecho
'lRectus'	Giro Recto Izquierdo
'rRectus'	Giro Recto Derecho
'lACC'	Giro Cingulado Anterior Izquierdo
'rACC'	Giro Cingulado Anterior Derecho
'lMCC'	Giro Cingulado Medio Izquierdo
'rMCC'	Giro Cingulado Medio Derecho
'lPCC'	Giro Cingulado Posterior Izquierdo
'rPCC'	Giro Cingulado Posterior Derecho
'lHip'	Hipocampo Izquierdo
'rHip'	Hipocampo Derecho
'lParahip'	Parahipocampo Izquierdo
'rParahip'	Parahipocampo Derecho
'lCalc'	Fisura Calcarina Izquierda y corteza de alrededor
'rCalc'	Fisura Calcarina Derecha y corteza de alrededor
'lCu'	Cuneo Izquierdo
'rCu'	Cuneo Derecho
'lLingual'	Giro Lingual Izquierdo
'rLingual'	Giro Lingual Derecho
'lSOccL'	Lóbulo Occipital Superior Izquierdo
'rSOccL'	Lóbulo Occipital Superior Derecho
'lMOccL'	Lóbulo Occipital Medio Izquierdo
'rMOccL'	Lóbulo Occipital Medio Derecho
'lIOccL'	Lóbulo Occipital Inferior Izquierdo
'rIOccL'	Lóbulo Occipital Inferior Derecho
'lFusiG'	Giro Fusiforme Izquierdo
'rFusiG'	Giro Fusiforme Derecho
'lPreG'	Giro Poscentral Izquierdo
'rPreG'	Giro Poscentral Derecho
'lSPG'	Giro Parietal Superior Izquierdo
'rSPG'	Giro Parietal Superior Derecho
'lIPG'	Giro Parietal Inferior Izquierdo
'rIPG'	Giro Parietal Inferior Derecho
'lSMG'	Giro Supramarginal Izquierdo
'rSMG'	Giro Supramarginal Derecho
'lAng'	Giro Angular Izquierdo
'rAng'	Giro Angular Derecho
'lPrecu'	Precuneo Izquierdo
'rPrecu'	Precuneo Derecho
'lParaL'	Lóbulo Paracentral Izquierdo
'rParaL'	Lóbulo Paracentral Derecho

'lHeschl'	Giro de Heschl Izquierdo
'rHeschl'	Giro de Heschl Derecho
'lSTG'	Giro Temporal Superior Izquierdo
'rSTG'	Giro Temporal Superior Derecho
'lTPsup'	Polo Temporal Izquierdo del Giro Temporal Superior
'rTPsup'	Polo Temporal Derecho del Giro Temporal Superior
'lMTG'	Giro Temporal Medio Izquierdo
'rMTG'	Giro Temporal Medio Derecho
'lTPmid'	Polo Temporal Izquierdo del Giro Temporal Medio
'rTPmid'	Polo Temporal Derecho del Giro Temporal Medio
'lITG'	Giro Temporal Inferior Izquierdo
'rITG'	Giro Temporal Inferior Derecho

Nota: Lista de abreviaciones (columna izquierda, en negrita) de las 74 regiones cerebrales (columna derecha) del atlas AAL utilizadas en la reconstrucción de fuentes para la actividad cerebral en estado de reposo.

4.2.4.3 Caracterización de las redes cerebrales en estado de reposo

Los datos de conectividad correspondientes al índice ciPLV en las bandas de frecuencia Beta2 y Gamma fueron analizados a través de la teoría de grafos aplicada a redes. En primer lugar, la matriz de conectividad para cada banda fue convertida a binaria, tras establecer el umbral de 0.10 de conexiones significativa a partir de la distribución de valores de la matriz pesada.

Como medidas globales de la red, fueron calculadas las *eficiencias globales* y las *longitudes de vía características* para cada banda de frecuencia; como medidas locales, se computaron el *grado (degree)* o número de conexiones que recibe cada nodo (región), el nivel de *agrupamiento (clustering)* o *triángulos* de conexiones conectados a su vez al nodo y la *eficiencia* a nivel *local* en cada región (74 regiones AAL). Los datos descriptivos correspondientes a las medidas de eficiencia global para Beta2 y Gamma y las medidas de parámetros de la red a nivel local, significativamente diferentes entre grupos, son expresados en la tabla 15.

Tabla 15. Parámetros de red a nivel global y local de conectividad (sincronización ciPLV)

Parámetro	Grupo	Media	DT
<i>Eficiencia global Beta2</i>	1	0.410	0.316
	2	0.417	0.039
<i>Eficiencia global Gamma</i>	1	0.414	0.342
	2	0.379	0.067
<i>Longitud de la vía característica Beta2</i>	1	2,393	0.112
	2	2,417	0.102
<i>Longitud de la vía característica Gamma</i>	1	2,378	0.940
	2	2,370	0.168
<i>Eficiencia local giro frontal medio derecho Beta2</i>	1	0.252	0.280
	2	0.040	0.125
<i>Eficiencia local giro cingulado posterior izquierdo Beta2</i>	1	0.264	0.229
	2	0.457	0.241
<i>Eficiencia local cúneo derecho Beta2</i>	1	0.325	0.328
	2	0.432	0.241
<i>Eficiencia local lóbulo occipital medio derecho Beta2</i>	1	0.248	0.312
	2	0.442	0.268
<i>Eficiencia local lóbulo occipital inferior derecho Beta2</i>	1	0.196	0.234
	2	0.366	0.213
<i>Eficiencia local giro parietal inferior izquierdo Beta2</i>	1	0.222	0.260
	2	0.461	0.285
<i>Agrupamiento giro frontal medio derecho Beta2</i>	1	0.177	0.203
	2	0.022	0.642
<i>Agrupamiento giro cingulado posterior izquierdo Beta2</i>	1	0.142	0.123
	2	0.271	0.157
<i>Agrupamiento giro parietal inferior izquierdo Beta2</i>	1	0.142	0.189
	2	0.312	0.276
<i>Grado giro orbital frontal superior derecho Beta2</i>	1	9.105	4.771
	2	5.105	4.319
<i>Grado giros opercular del frontal inferior derecho Beta2</i>	1	9.211	6.399
	2	5.316	4.069
<i>Grado triangular del frontal inferior derecho Beta2</i>	1	8.579	6.149
	2	4.526	3.820
<i>Grado giro medial frontal superior derecho Beta2</i>	1	6.684	4.269
	2	4.053	3.503
<i>Grado giro medial orbital frontal superior derecho Beta2</i>	1	8.526	4.538
	2	5.474	4.489
<i>Grado giro recto izquierdo Beta2</i>	1	9.211	4.491
	2	4.000	2.788
<i>Grado giro recto derecho Beta2</i>	1	11.000	6.200
	2	6.158	4.775
<i>Grado giro cingulado anterior derecho Beta2</i>	1	9.263	5.933
	2	5.263	4.604
<i>Grado giro cingulado posterior derecho Beta2</i>	1	12.368	6.718
	2	13.474	7.237
<i>Grado polo temporal del giro temporal medio derecho Beta2</i>	1	8.158	5.036
	2	4.737	3.694
<i>Grado fisura calcarina derecha y córtex de alrededor Beta2</i>	1	7.263	4.964
	2	9.789	5.662
<i>Grado giro lingual derecho Beta2</i>	1	5.895	4.508
	2	10.263	6.854
<i>Grado lóbulo occipital inferior derecho Beta2</i>	1	8.105	7.665
	2	14.263	8.742
<i>Grado giro fusiforme derecho Beta2</i>	1	5.105	3.397
	2	9.316	6.028

Nota: Medias y desviaciones típicas (DT) de parámetros de red globales, eficiencia y longitudes de vías características para las bandas de frecuencia Beta2 y Gamma, para pacientes (1) y controles (2). Consecutivamente, se representan los valores de eficiencia, nivel de agrupamiento y grado de conexiones que recibe cada región a nivel local, que resultaron significativamente diferentes entre grupos (criterio de significación $p < 0.005$).

Parámetros de red a nivel global (Beta2, Gamma)

El análisis estadístico llevado a cabo no reveló diferencias significativas entre grupos para las medidas de eficiencia global de la sincronización en fase (ciPLV) en la banda Beta2 ($t = -0.641$, $p = 0.525$), ni en Gamma (no se asumen varianzas iguales, prueba Levene $F = 5.832$, $p = 0.021$, $t = -2.040$, $p = 0.051$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas para longitud de vía característica en Beta2 ($t = -0.691$, $p = 0.494$), ni en Gamma ($t = 0.18$, $p = 0.852$)

Parámetros de red a nivel local

Para cada banda de frecuencia se llevó a cabo un análisis estadístico a través de ANOVA-MR con *parámetro de red* (grado de conexión por cada nodo, agrupamiento y eficiencia) y *nodo* (74 regiones AAL) como medidas intra-sujeto y *Grupo* (pacientes y controles) como factor intersujeto.

En la banda de frecuencia Gamma, el análisis ANOVA-MR la variable de parámetro de grafos no cumplió el criterio de esfericidad (W de Mauchly < 0.001 , $p < 0.0019$), por lo tanto se utilizaron las correcciones del *Greenhouse-Geisser* en el análisis de los efectos intra-sujeto de las variables. Las interacciones de *parámetro*Grupo* $F(1.102) = 0.020$, $p = 0.981$, $\eta_p^2 = 0.001$, $pwr = 0.052$), *nodo*Grupo* $(11.118) = 1.613$, $p = 0.092$, $\eta_p^2 = 0.043$, $pwr = 0.818$) o la triple interacción *parámetro*nodo*Grupo* $(11.568) = 1.455$, $p = 0.141$, $\eta_p^2 = 0.039$, $pwr = 0.780$) no alcanzó criterios de significación estadística, por lo que no pudieron ser comprobadas las comparaciones por pares Bonferroni. Por lo tanto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en los parámetros de grafos de ciPLV en la banda de frecuencia Gamma.

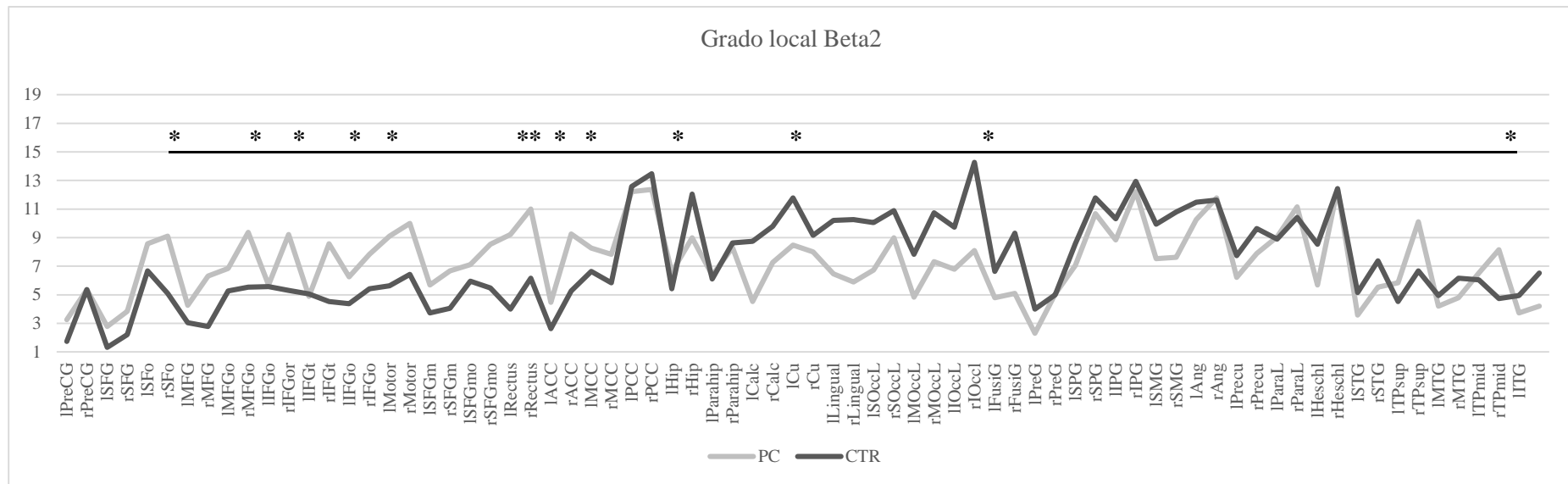
En el ANOVA-MR para Beta2, los *parámetros de red* no cumplieron el criterio de esfericidad de Mauchly ($W = 0.067$, $p < 0.001$), por lo que se emplearon las correcciones de Greenhouse-Geisser. Se vieron efectos significativos para la variable *parámetro de red* ($F(1.035) = 303782.446$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 1$, $pwr = 1$), y para *nodo* ($F(13.598) = 7.719$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.177$, $pwr = 1$). En el análisis de las interacciones *parámetro*Grupo* no se mostró significativa $F(1.035) = 0.164$, $p < 0.696$, $\eta_p^2 = 0.005$, $pwr = 0.068$), aunque para *nodo*Grupo* sí ($F(13.598) = 2.144$, $p = 0.010$, $\eta_p^2 = 0.056$, $pwr = 0.962$). La triple interacción *parámetro*Grupo*región* también se halló significativa ($F(14.017) = 2.0001$, $p < 0.016$, $\eta_p^2 = 0.053$, $pwr = 0.952$). Las correcciones Bonferroni permitieron observar diferencias entre grupos en los tres parámetros de grafos evaluados.

En primer lugar, en cuanto a *grado de conexión en cada nodo* para Beta2 los pacientes muestran, por un lado, mayor grado de conexiones en áreas como el giro orbital frontal superior derecho ($p = 0.010$), giro frontal medial orbital derecho ($p = 0.011$), giros opercular ($p = 0.031$) y triangular del frontal inferior derecho ($p = 0.020$), giro medial frontal superior derecho ($p = 0.045$), giro medial orbital frontal superior derecho ($p = 0.044$) y giro recto bilateral ($p < 0.001$ y $p = 0.011$ para hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente), giros cingulados anterior ($p = 0.016$) y posterior derechos ($p = 0.026$) y polo temporal del giro temporal medio derecho ($p = 0.022$). Por otro lado, muestran además menores grados de conexión en Beta2 comparados con los participantes del grupo control, para las regiones de la fisura calcarina derecha y córtex de alrededor ($p = 0.025$), giro lingual derecho ($p = 0.026$), lóbulo occipital inferior derecho ($p = 0.027$) y giro fusiforme derecho ($p = 0.012$). En la figura 18 se representan valores promedio de *grado local* para Beta2 para pacientes y controles.

En segundo lugar, el *nivel de agrupamiento local* de las conexiones en Beta2 también parece diferente entre grupos, con mayores valores para los pacientes en el giro frontal medio derecho ($p = 0.003$) y menores valores en el giro cingulado posterior izquierdo ($p = 0.008$), giro parietal inferior izquierdo ($p = 0.034$). En la gráfica 19A se representan valores promedio de agrupamiento local para Beta2 para pacientes y controles.

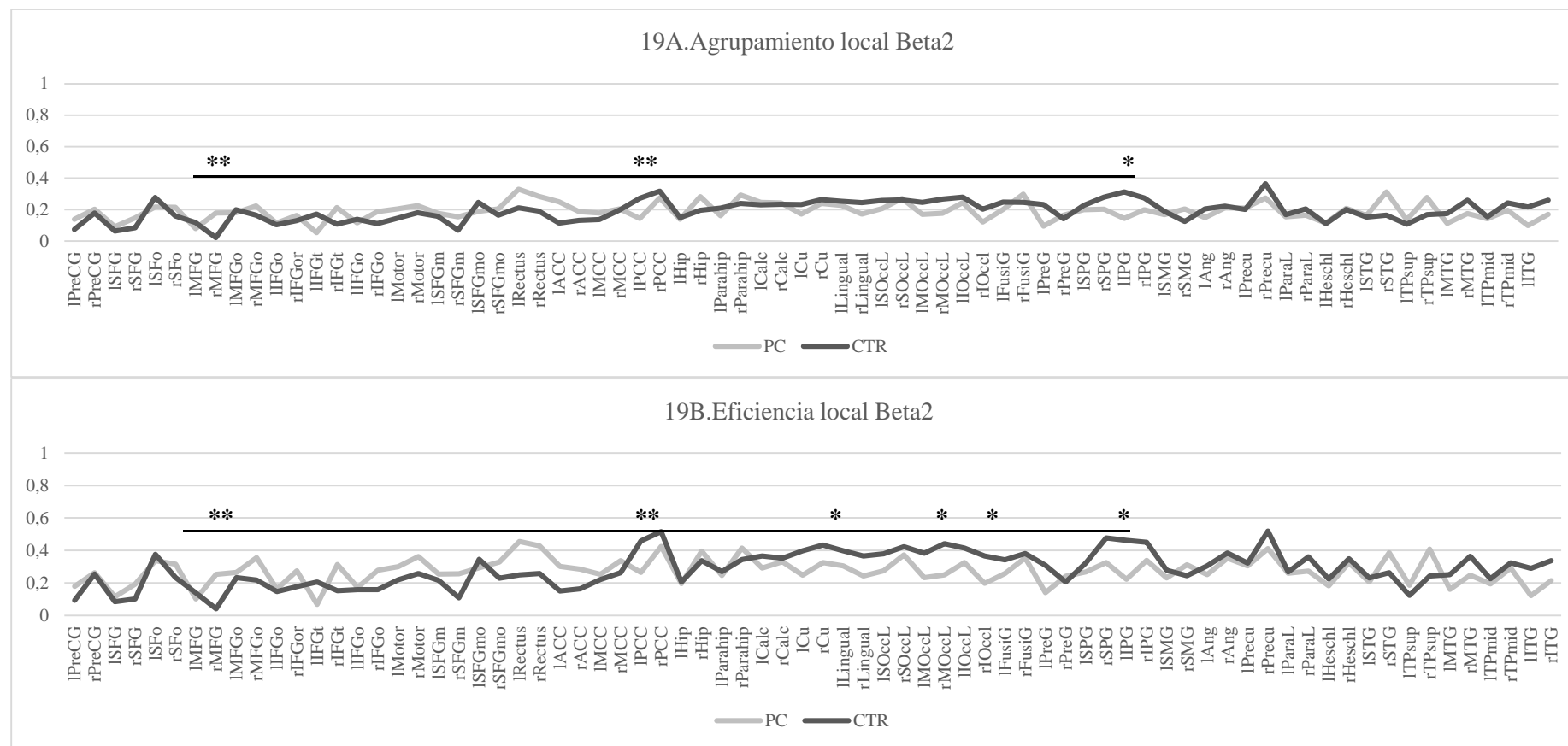
Por último, la *eficiencia local* en Beta2 se mostró diferente ($p = 0.005$) en el giro frontal medio derecho, con mayores valores de eficiencia para los pacientes en comparación con los controles. Sin embargo, los pacientes muestran menores valores de eficiencia en Beta2 en regiones como el giro cingulado posterior izquierdo ($p = 0.016$), cúneo derecho ($p = 0.046$), lóbulo occipital medio derecho ($p = 0.048$), lóbulo occipital inferior derecho ($p = 0.026$) y giro parietal inferior izquierdo ($p = 0.011$). En la gráfica 19B se representan valores promedio de eficiencia local para Beta2 para pacientes y controles.

Figura 18. Grado de conexión de cada nodo (74 regiones AAL) para Beta2



Nota: Grado de conexiones que recibe cada nodo o región en la banda de frecuencia Beta2, para cada grupo de estudio. En el eje Y se representa el valor promedio de grado de conexión y en el eje X la región correspondiente. La línea gris claro denota los valores promedio de grado de conexión de cada nodo para los pacientes, mientras que la gris oscura representa a los controles. * (< 0.05) y ** (< 0.01) representa los valores estadísticamente diferentes entre grupos, observándose, por un lado, mayor grado de conexiones para los pacientes en regiones como el giro orbital frontal superior derecho, giro frontal medial orbital derecho, giros opercular y triangular del frontal inferior derecho, giro medial frontal superior derecho, giro medial orbital frontal superior derecho y giro recto bilateral, giros cingulados anterior y posterior derechos y polo temporal del giro temporal medio derecho. Por otro lado, se observan menores grados de conexión en Beta2 en individuos dependientes del alcohol, para las regiones de la fisura calcarina derecha y córtex de alrededor, giro lingual derecho, lóbulo occipital inferior derecho y giro fusiforme derecho

Figura 19. Nivel de agrupamiento (A) y eficiencia (B) locales (74 regiones AAL) para Beta2



Nota: Eficiencia (18A) y nivel de agrupamiento locales (18B) de cada región en la banda de frecuencia Beta2, para cada grupo de estudio. En el eje Y se representa el valor promedio de eficiencia (18A) o nivel de agrupamiento (18B) y en el eje X la región correspondiente. La línea gris claro denota los valores promedio de cada parámetro de red para los pacientes, mientras que la gris oscura representa a los controles. * (< 0.05) y ** (< 0.01) representan los valores estadísticamente diferentes entre grupos. En la figura 18A, se observan niveles de agrupamiento local significativamente mayores para los pacientes en el giro frontal medio derecho y significativamente menores en el giro cingulado posterior izquierdo y giro parietal inferior izquierdo. En 18B, la eficiencia local en Beta2 es significativamente mayor en el caso de los pacientes en el giro frontal medio derecho y menores valores promedio de eficiencia en el giro cingulado posterior izquierdo, cúneo derecho, lóbulos occipitales medio e inferior derechos y giro parietal inferior izquierdo.

5. DISCUSIÓN GENERAL

5.1 Principales hallazgos de la tesis

El estudio presente halló diferencias tanto a nivel clínico y neuropsicológico, como en la actividad cerebral subyacente a procesos cognitivos y en estado de reposo, entre pacientes dependientes del alcohol y controles sanos. Por un lado, el grupo de pacientes con una dependencia del alcohol muestran una mayor impulsividad motora autoinformada, un peor rendimiento en pruebas de memoria inmediata y de recuperación de la información, una menor velocidad de procesamiento y un déficit en la capacidad inhibitoria (motora), coincidente con la literatura previa (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014; Smith, Mattick, & Sufani, 2017; Sullivan, 2017). No se observaron, sin embargo, diferencias en las pruebas de span atencional y de memoria operativa, control de la interferencia y flexibilidad cognitiva. No obstante, las medidas atencionales y de manejo de la información en la memoria operativa guardan relación con variables relacionadas con la dependencia, siendo más grave el déficit a medida que el consumo se inicia más temprano y la duración del consumo problemático es mayor. Además, un menor rendimiento en la prueba de memoria inmediata auditiva se asocia a un mayor número de recaídas en los dos años posteriores a la evaluación de este estudio. Los datos neuropsicológicos encontrados pueden apoyar la idea de un daño difuso en la cognición, quizás recuperable en periodos largos de abstinencia (Stavro et al., 2013).

Por otro lado, también se observan cambios en la actividad cerebral subyacente a la tarea modificada de stop, observándose mayores latencias en procesos de categorización léxica e integración semántica en la toma de decisión léxica ante palabras y pseudopalabras. Esto podría indicar un enlentecimiento en el procesamiento de la información compleja léxica (Ceballos et al., 2003), así como un posible esfuerzo cognitivo en la realización de esta prueba. Sin embargo, los individuos dependientes del alcohol no mostraron cambios en la actividad temprana inducida por los estímulos léxicos, ni una menor eficiencia aparente del proceso de categorización léxica, como era esperable (Ceballos et al., 2005; Nixon et al., 2002; Roopesh et al., 2010). Sí se observó una tendencia a presentar mayor activación tardía ante estímulos relacionados con el alcohol, aunque en ambos grupos de estudio, indicando la posible saliencia de incentivo de este tipo de estímulos. Estudios futuros en esta línea clarificarán el papel de estímulos asociados a la sustancia en la actividad cerebral y su influencia en los procesos cognitivos que tienen lugar durante la tarea. En la tarea modificada de stop, los pacientes también muestran una menor amplitud de componentes relacionados con el proceso inhibitorio, hallazgo frecuente en el estudio de paradigmas conductuales de inhibición del tipo Go/No Go, Stop y el análisis de potenciales evento-relacionados (Kamarajan & Porjesz, 2015; Porjesz & Rangaswamy, 2007). Por lo tanto, del análisis de la actividad cerebral bajo la doble tarea de

decisión léxica y de inhibición motora, sobresale un posible enlentecimiento en los primeros procesos de categorización léxica, así como un posible déficit en la eficiencia de procesos inhibitorios motores y la activación subyacente.

En cambio, en el estudio de la actividad simultánea EEG-MEG en estado de reposo, los pacientes parecen mostrar un incremento en la activación basal en áreas fronto-temporales izquierdas, mostrado por una tendencia de la frecuencia mediana hacia frecuencias rápidas. Este resultado puede coincidir con los estudios que muestran un incremento en la banda beta (Coutin-Churchman et al., 2006; Kaplan et al., 1985; Rangaswamy et al., 2002) y un decremento general en frecuencias bajas en pacientes dependientes del alcohol (Coutin-Churchman et al., 2006). Beta se ha asociado a procesos inhibitorios (Huster et al., 2013) y su aumento podría indicar un estado de hiperactivación en reposo, relacionándose con el desbalance entre los sistemas de excitación/inhibición neurales, como consecuencia del consumo continuado de alcohol (Lithari et al., 2012). Es más, las oscilaciones beta se han propuesto como endofenotipo, encontrándose incrementadas también en hijos de padres con una dependencia por el alcohol y han sido ligadas a alteraciones en el gen GABRA2 (Edenberg et al., 2004) y la desinhibición cortical, posiblemente incrementando el riesgo de desarrollar una dependencia (Porjesz et al., 2002; Porjesz & Rangaswamy, 2007). En lo que ciñe a este estudio, no podemos realizar interpretaciones profundas a este respecto, por lo que estudios futuros en personas con historia familiar de alcoholismo, sin patología relacionada con el consumo, podrían contestar a estas cuestiones.

La conectividad cerebral también se muestra diferente entre grupos, encontrándose en los pacientes un incremento en la sincronización en la banda beta2 entre áreas frontales, fronto-temporales y fronto-occipitales, en comparación con sujetos sanos. También se encontró una disminución en la sincronización en la banda gamma, en conexiones interhemisféricas, entre áreas frontales, temporales y parietales. El incremento en la sincronización en beta2 podría ir en línea con el incremento en la frecuencia mediana hacia frecuencias rápidas e indicar una sobreactivación en estado basal del cerebro. Tanto la potencia elevada en la frecuencia mediana, como el incremento en sincronización en la banda rápida beta2 pueden reflejar un estado de hiperexcitabilidad neuronal y desinhibición cortical, propuestos como factores de vulnerabilidad en el desarrollo de la dependencia por el alcohol (Edenberg et al., 2004; Porjesz & Rangaswamy, 2007). No obstante, el incremento en conectividad reflejado por mayores sincronizaciones en beta2 entre regiones frontales y fronto-temporales, así como fronto-occipitales, también podría indicar un reclutamiento compensatorio de recursos energéticos y circuitos cerebrales por parte de los individuos dependientes. Esto ha sido propuesto en varias investigaciones similares (Cao et al., 2014; Muller-Oehring et al., 2015) y podría ser apoyado por los datos hallados en los parámetros de la red de conectividad (Bae et al., 2017; Cao et al.,

2014). De tal manera que el análisis de los parámetros de red permitió observar un patrón diferencial de conexiones y eficiencia a nivel local. Específicamente, los individuos dependientes mostraron tanto un incremento en medidas locales de eficiencia, agrupamiento y grado de conexiones, sobre todo en áreas frontales, como decremento en los mismos parámetros en regiones del giro cingulado posterior, áreas occipitales, y parietales. Por lo tanto, el análisis de la red de conectividad permitió observar una tendencia a la especialización en las conexiones locales frontales, así como una dispersión y menor segregación en regiones del giro cingulado posterior, parietales y occipitales, en la banda de frecuencias beta2. El decremento en la conectividad interhemisférica en gamma podría reflejar una alteración de comunicación entre los circuitos neurales de los pacientes. El papel de gamma en la actividad en estado de reposo todavía no es claro, aunque se ha visto implicada en procesos de integración perceptiva y de atención selectiva en estados activos.

En conjunto, los datos psicofisiológicos confirman, por un lado, un posible déficit en la eficacia de procesos inhibitorios de los pacientes dependientes del alcohol, reflejada por menores amplitudes en los PERs, así como por los datos conductuales en la tarea de Stop. Por otro lado, el estudio de la actividad EEG-MEG muestran tanto una tendencia de los ritmos cerebrales hacia las frecuencias rápidas como una hipersincronización en beta2, indicando un posible estado de hiperexcitabilidad en estado de reposo. La menor conectividad en gamma podría implicar una alteración de la comunicación entre redes neurales. Estas alteraciones en conectividad se ven además apoyadas por el patrón diferencial de eficiencia local y conexiones hallados en los pacientes.

5.2 Caracterización clínica y neuropsicológica de los pacientes dependientes

Variables clínicas, afectivas e impulsividad auto-informadas

Las variables clínicas relacionadas con el consumo, la gravedad de la dependencia, así como la sintomatología afectiva parecen diferenciar a los pacientes dependientes del alcohol de la muestra de participantes sanos, en línea con los resultados esperables. También la impulsividad autoinformada parece ser diferente entre pacientes y controles, hallazgo consistente con la literatura previa en individuos dependientes (Bjork et al., 2004; Kamarajan et al., 2012; Rubio et al., 2008; Taylor et al., 2016) y diferenciando entre *heavy-drinkers* y consumidores moderados (Papachristou, Nederkoorn, Havermans, van der Horst, & Jansen, 2012).

En primer lugar, los pacientes dependientes del alcohol difieren en variables clínicas relacionadas con la intensidad de la dependencia, componentes y tipos de deseos de beber, en comparación con el grupo de participantes sanos, quienes mantienen un consumo de alcohol de baja frecuencia, mayormente ocasional o social, datos correspondientes a la segunda fase del trabajo de investigación. En segundo lugar, para ambos estudios, se observó que los pacientes

mostraron mayores puntuaciones en las escalas autoinformadas de ansiedad y depresión de Hamilton comparando con los participantes sanos, indicando la presencia de sintomatología leve de ansiedad y moderada de depresión (Bech, 1996), también hallada en otros estudios en individuos dependientes del alcohol (Oscar-Berman et al., 2009). A pesar de constituir una posible variable influyente en el rendimiento en pruebas de tipo neuropsicológico, su efecto resulta complejo de aislar, dado que se presenta como una sintomatología habitual a lo largo del proceso de dependencia, posiblemente asociada a la abstinencia motivacional, caracterizada por ansiedad y experimentación de sensaciones negativas, o dificultades para conciliar el sueño, entre otras variables más sociales y relacionadas con las consecuencias del consumo (American Psychiatric Association, 2000). Es más, en el primer estudio de esta investigación no se observó una asociación en las correlaciones entre el rendimiento en la prueba conductual de inhibición motora y las puntuaciones obtenidas en las medidas de autoinforme de ansiedad y depresión, aunque del segundo resalta una correlación media entre puntuación obtenida en la escala de depresión de Hamilton y el tiempo de reacción la señal de Stop en presencia de palabras de tipo neutro. Este último dato podría indicar una influencia por parte de la sintomatología afectiva en los procesos de retención motora, aunque esto solamente se observa en el SSRT en presencia de palabras neutras. Los síntomas depresivos han sido asociados anteriormente a la impulsividad en personas con dependencia por el alcohol, aunque en relación con la impulsividad como rasgo medida a través del cuestionario autoaplicado de Barrat (Jakubczyk et al., 2012). También se ha comprobado que la presencia de síntomas comórbidos de depresión pueden empeorar los déficits ejecutivos medidos a través de una batería neuropsicológica, en la dependencia por el alcohol (Brion et al., 2017). Por lo tanto, futuras investigaciones deberían poder clarificar la naturaleza de esta posible relación entre la sintomatología depresiva y la afectación de componentes cognitivos en la dependencia.

Por último, los datos referentes a la impulsividad autoinformada a través del cuestionario de Barrat mostraron una mayor impulsividad motora en el caso de los pacientes dependientes del alcohol, en comparación con los sujetos sanos. Se trata de un resultado consistente con la evidencia previa en dependientes del alcohol y otras sustancias (Rubio et al., 2008; Taylor et al., 2016) y en la comparación de *heavy* versus *light drinkers* (Papachristou et al., 2012). Además, la impulsividad como rasgo evaluada con el cuestionario de Barrat ha sido asociada a la probabilidad de presentar conductas de riesgo, mayor psicopatología y mayor severidad de la dependencia (Jakubczyk et al., 2013), así como de desarrollar una dependencia por el alcohol en *heavy-drinkers* (Rubio et al., 2008).

Los pacientes con dependencia del alcohol muestran déficits de memoria, velocidad de procesamiento y medidas conductuales de inhibición (motora), coincidentes con la literatura previa (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Ruiz, et al., 2014; Stavro et al., 2013; Sullivan, 2017), aunque no mostraron diferencias con el grupo control en las pruebas atencionales, de manejo de la información en la memoria operativa y, control de la interferencia y flexibilidad cognitiva. Esto último indica que en determinadas pruebas atencionales y ejecutivas, las personas dependientes del alcohol no parecen mostrar de manera consistente las alteraciones esperadas (Chanraud et al., 2007; Pfefferbaum et al., 2006), lo que coincide con algunas dispersiones sobre resultados neuropsicológicos en la dependencia (Oscar-Berman, Valmas, Sawyer, Mosher Ruiz, et al., 2014; Stavro et al., 2013). Sin embargo, las funciones halladas como alteradas en este estudio parecen tener un respaldo consistente en la investigación previa. Así, en este estudio, la memoria auditiva inmediata y el recuerdo demorado parecen estar alteradas en los pacientes con dependencia por el alcohol, en comparación con los participantes sanos, al igual que en otras investigaciones (Sullivan et al., 2002). En relación con los resultados obtenidos en otras investigaciones existe una amplia evidencia de su déficit en componentes como la capacidad de retención, aprendizaje y recuperación de la información (Bernardin, Maheut-Bosser, & Paille, 2014; Stavro et al., 2013), inmediata y demorada visuoespaciales (Santos-Rigoni et al., 2014), y verbales (Byeon et al., 2014). De especial interés son los resultados en memoria operativa, componente frecuentemente alterado (Chanraud et al., 2007; Jurado-Barba et al., 2017; Landa et al., 2004; Sullivan et al., 2002). Sin embargo algunos estudios no observan estos resultados en individuos abstinentes (Noel et al., 2013), como tampoco se observa en la muestra del trabajo presente, al no verse diferencias intergrupales en pruebas como Letras y Números (WMS). De manera similar, los pacientes tampoco muestran diferencias con el grupo control en pruebas de *span* atencional (Dígitos, WMS), el control de la interferencia mediante Stroop y flexibilidad cognitiva de la prueba *Rule Shift Cards*, en discrepancia con otros resultados (Oscar-Berman et al., 2009; Pfefferbaum et al., 2006; Uekermann et al., 2007). Sin embargo, los pacientes sí parecen tener una menor velocidad en el procesamiento de la información de palabras y colores, indicada por las puntuaciones obtenidas en las condiciones del Test de Stroop. Una menor velocidad de procesamiento es también observada en otros estudios (Fitzpatrick & Crowe, 2013), así como un enlentecimiento psicomotor (Brion et al., 2017; Santos-Rigoni et al., 2014).

En conjunto, estos datos podrían ser consistentes con la idea de que el deterioro cognitivo en la dependencia puede ser difuso, posiblemente recuperable con la abstinencia (Corral-Varela & Cadaveira, 2002; Parsons & Nixon, 1993; Stavro et al., 2013), sobre todo en dimensiones como la atención (Loeber et al., 2010) y la memoria operativa (Sachdeva et al., 2016), incluso en

funciones de flexibilidad cognitiva e inhibición (Pitel et al., 2009). Sin embargo, explorando la relación entre las pruebas neuropsicológicas y las variables relacionadas con el consumo, hallamos que el inicio temprano en el consumo del alcohol y un mayor tiempo de consumo problemático se asocian a un peor rendimiento en la prueba atencional de Dígitos, de la escala de memoria de Wechsler. Es más, a medida que disminuye la edad de comienzo de beber, se observa una peor ejecución en la prueba de manejo de la información en la memoria operativa de Letras y Números. Adicionalmente, un incremento en el tiempo de consumo problemático se asocia a una peor ejecución en el control de la interferencia Stroop. En conjunto, estos datos podrían indicar que el consumo temprano de alcohol puede relacionarse con un agravamiento del déficit atencional y de la memoria operativa en la dependencia y que un alto tiempo de consumo problemáticos se asociaría a un peor control atencional. Por lo tanto, a pesar de no hallar una diferenciación entre pacientes y controles en los procesos atencionales y de memoria operativa medidos a través de las pruebas neuropsicológicas, estos sí parecen verse afectados por el consumo de alcohol. En el caso de la memoria inmediata, un peor rendimiento en esta prueba se relaciona con una mayor impulsividad cognitiva autoinformada (BIS-11), además de a un mayor número de recaídas posteriores a las sesiones de evaluación, durante los dos años siguientes. Por lo tanto, la memoria inmediata parece ser un componente claramente afectado en la dependencia y posiblemente relacionado con la impulsividad y vulnerabilidad a las recaídas, aunque estas relaciones permanecen por explorar en análisis más pormenorizados y de predicción en estudios futuros.

Tanto en la fase I del proceso de investigación, como en la fase II, uno de los objetivos fue comprobar las posibles diferencias en medidas conductuales relacionadas con la inhibición y la influencia de estímulos relacionados con el alcohol en este proceso, así como en la decisión léxica. En ambas fases de la investigación se pudo observar un peor rendimiento en la tarea relacionado con las demoras medias de la señal de stop auditiva, viéndose menores valores ante palabras neutras y relacionadas con el alcohol en el primer estudio y ante las tres categorías estímulares en el segundo, comparando con los participantes sanos. El decremento en las demoras medias de la señal de stop podría indicar una mayor dificultad en el manejo de la carrera entre los procesos Go y Stop (Logan et al., 1984), así como una menor capacidad inhibitoria (Verbruggen & Logan, 2008). Estos datos, sin embargo, no se ven enteramente apoyados los hallazgos en el tiempo de reacción a la señal de stop (SSRT) del primer estudio realizado, al no hallarse diferencias significativamente diferentes entre pacientes y controles, contrario a hallazgos previos (Marin et al., 2015; Rubio et al., 2008). Sin embargo, en el segundo estudio llevado a cabo, los sujetos dependientes del alcohol sí mostraron incrementos en el tiempo de reacción SSRT en los ensayos de stop, en línea con los resultados esperables, aunque no se pudieron comprobar las diferencias intergrupales en cada condición (frente a

palabras, relacionadas con el alcohol o neutras, o frente a pseudopalabras). En un metaanálisis reciente (Smith et al., 2014) se pone de manifiesto que SSRT suele ser mayor para los dependientes del alcohol, no obstante, los distintos tamaños del efecto observados eran moderados y los resultados de las medidas de Stop heterogéneos. Así, los estudios sobre la impulsividad (motora) medida a través de tareas conductuales de Stop muestran resultados heterogéneos en relación con el efecto del consumo de alcohol (tanto a corto como a largo plazo), mostrándose un efecto de la administración de alcohol en participantes sanos (Caswell, Morgan, & Duka, 2013; Gan et al., 2014; Miller & Fillmore, 2013) y en individuos dependientes (Marin et al., 2015) en el incremento de SSRT, aunque otras investigaciones no replican estos datos (Bednarski et al., 2012; Hu, Ide, Zhang, Sinha, & Li, 2015; Morris et al., 2016; Taylor et al., 2016). Así, hay un aparente desacuerdo en cuanto al efecto del alcohol sobre SSRT o su capacidad para diferenciar entre personas con diferentes patrones de consumo (social, *binge* o *heavy-drinking*) y dependencia, que podría explicarse, al menos en parte, por diferencias clínicas o sociodemográficas en la muestra, o por diferencias individuales en la impulsividad.

Sin embargo, como hemos señalado, en nuestro estudio, la DM es significativamente peor para los pacientes en cualquiera de las condiciones estimulares, lo que, unido a una mayor presencia de aciertos en la decisión léxica y un incremento en el número de comisiones, nos lleva concluir que los pacientes pueden presentar un peor rendimiento tanto en procesos Go como Stop de la doble tarea de stop modificada. Además, en la fase I de la investigación, las medidas de sensibilidad y especificidad y el análisis de la curva ROC permitieron observar valores medios y altos de sensibilidad para la demora media de la señal de stop ante palabras (neutras y relacionadas con el alcohol) y la demora media general, indicando que se podría tratar de una medida que detecte adecuadamente a los pacientes, aunque tendría una baja especificidad para clasificar sujetos sanos. En el caso del tiempo de reacción a la señal de stop, a pesar de no mostrar un área bajo la curva significativa, muestra valores altos de especificidad, sobre todo en el caso de SSRT en presencia de palabras relacionadas con el alcohol, pudiendo indicar una tendencia a detectar adecuadamente a individuos sanos. Por lo tanto, es de interés seguir investigando el papel de la tarea de inhibición motora en la dependencia por el alcohol, con el objetivo de detectar qué variables podrían estar influyendo en su dispersión.

Por otro lado, en el estudio de la influencia del contenido en los procesos Go y Stop, aunque no se observan diferencias significativas entre las condiciones en las que se presentaban palabras relacionadas con el alcohol y palabras neutras cuanto los participantes tenían que retener su respuesta motora (SSRT), sí se vieron mayores tiempos de reacción en la decisión léxica Go ante las palabras relacionadas con la sustancia, en el grupo de los pacientes, indicando posibles diferencias en el procesamiento de estos estímulos. El incremento en el tiempo de reacción Go

frente a las palabras de alcohol es relativamente contrario a la hipótesis planteada en un principio, que apuntaba una facilitación de los procesos Go en la toma de decisión léxica ante palabras con contenido emocional (Kousta et al., 2009; Yap & Seow, 2014) dando lugar a RT Go más rápidos, debido al posible carácter afectivo o evocador (Goldstein & Volkow, 2002; Robinson & Berridge, 1993) de las claves contextuales asociadas al alcohol. Este estudio no es el único en observar estos resultados; Noel colaboradores (2007) en una tarea de Go/No Go y Zack y colaboradores (2011) en la tarea de stop modificada encontraron resultados similares, proponiendo un enlentecimiento y un posible efecto distractor producido por las palabras relacionadas con el alcohol, posiblemente reflejando el sesgo atencional hacia estímulos relacionados con la sustancia. Este tipo de resultados también se ha encontrado en tareas de decisión léxica (Endres & Fein, 2013) o de interferencia en tareas tipo Stroop emocional (Lusher, Chandler, & Ball, 2004; Stormark, Laberg, Nordby, & Hugdahl, 2000). Estos hallazgos podrían indicar que la influencia de estímulos afectivos en el procesamiento léxico no es la misma en dependientes del alcohol que en sujetos sanos. Una posible explicación podría estar en las características semánticas de los estímulos relacionados con el alcohol y el complejo papel que éstos desempeñan a lo largo del proceso de dependencia, tratándose probablemente de estímulos con una carga emocional y motivacional relativamente distinta de la de estímulos afectivos generales y que actúen como reforzadores naturales en el caso de los individuos alcohólicos. Por lo que sería probable que la presencia de este tipo de estímulos estuviera repercutiendo de manera diferente en la eficiencia de los procesos Go y Stop en comparación a los relativos a estímulos afectivos generales y que se relacionan de manera diferente en la población general. Tanto la alta saliencia de palabras relacionadas con el alcohol, como el alto valor de incentivo que suponen (Robinson & Berridge, 1993) podrían estar ralentizando el proceso de toma de decisión léxica a través de una mayor demanda de recursos cognitivos en el procesamiento este tipo de estímulos (Zack et al., 2011) o una activación de las categorías semánticas asociadas al alcohol a un nivel anormalmente alto (Noel et al., 2007; Yap & Seow, 2014).

Por otro lado, en ambas fases de la investigación se muestra una superioridad de las pseudopalabras frente a palabras (de contenido neutro y relacionadas con el alcohol) en los tiempos de reacción Go, SSRTs del grupo de pacientes de la fase I y en las tasas de éxito en la inhibición Stop y demoras medias en la fase II, también en el grupo de los pacientes. Estos datos, en conjunto, podrían indicar una mayor dificultad de la tarea de inhibición y de decisión léxica en presencia de las pseudopalabras para los individuos con una dependencia por el alcohol.

En cuanto al estudio de las correlaciones entre las medidas del paradigma de inhibición y decisión léxica (MSST) y variables relacionadas con el consumo, aunque en la primera fase de

la investigación no fueron observadas, sí se vieron en el segundo estudio. Concretamente, los resultados mostraron una relación entre los tiempos de reacción Go y Stop y la edad de inicio de consumo de alcohol, así como una relación entre el tiempo de reacción Go y la gravedad de la dependencia. Teniendo en cuenta que tanto tiempos de reacción más cortos ante la decisión léxica como mayores tiempos de reacción a la señal de stop podrían indicar impulsividad, la gravedad de la dependencia y el consumo temprano de alcohol podría relacionarse con este concepto. Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cuidado, debido a que estas correlaciones no fueron observadas en el primer estudio e investigaciones posteriores ayudarán a establecer una relación entre medidas clínicas de la dependencia y la impulsividad medida a través de paradigmas conductuales de stop. El presente trabajo no encontró una relación entre la impulsividad autoinformada y las principales medidas derivadas de la tarea modificada de stop, aunque sí observamos diferencias entre individuos dependientes y controles sanos en la impulsividad motora medida a través de la escala BIS-11. Es posible que ambas medidas midan distintas conceptualizaciones o facetas de la impulsividad (Dick et al., 2010). Mientras los autoinformes medirían la impulsividad rasgo, las medidas conductuales como la señal de stop darían cuenta de la impulsividad de estado, aunque el uso de estudios longitudinales debería clarificar esta idea.

Teniendo en cuenta que el hallazgo sobre SSRT y la influencia de las palabras relacionadas con el alcohol en los procesos Go y Stop no son claros, la influencia de estas variables continúa siendo un aspecto importante a evaluar en la dependencia por el alcohol. Sin embargo, tomando en conjunto los resultados de ambos estudios, se evidenció la existencia de dificultades en los procesos Go y Stop, así como posibles déficits de la capacidad inhibitoria, reflejados por las menores demoras medias de la señal auditiva de stop en los pacientes dependientes. En conclusión, tomar la inhibición como un componente sobre el que trabajar dentro de las intervenciones terapéuticas y farmacológicas en el tratamiento de la dependencia del alcohol, podría ser importante, puesto que podría servir de ayuda en la reducción del número de recaídas y el mantenimiento de la abstinencia.

5.3 Procesos cognitivos complejos e inhibición (motora) en la dependencia. Actividad cerebral relacionada (EEG)

Actividad PER en procesos léxicos de la tarea de stop modificada

El análisis de la actividad psicofisiológica subyacente a los procesos léxicos mostró diferencias en la latencia de componentes tardíos de potenciales evento-relacionados, posiblemente relacionadas con un enlentecimiento en la categorización léxica y un posible mayor esfuerzo cognitivo en el proceso de toma de decisión léxica en los dependientes del alcohol. Sin embargo, no fueron observados cambios en la amplitud de estos componentes PER, tanto en

actividad temprana (N170), como tardía (N400), por lo tanto, parte de nuestras hipótesis relacionadas con diferencias intergrupales en la activación cerebral en la tarea léxica no fueron cumplidas. Por otro lado, en el estudio de la influencia del contenido relacionado con el alcohol en la actividad PER, se observó un efecto tardío, reflejado por una mayor actividad ante palabras relacionadas con el alcohol comparado con palabras neutras, para todos los participantes del estudio.

Ahondando en los resultados del análisis psicofisiológico bajo la tarea léxica, en primer lugar se observaron mayores latencias N400 para los pacientes frente a controles, ante palabras y pseudopalabras. Aunque la evidencia científica que relaciona los procesos léxicos y la actividad PER subyacente es reducida, los estudios encuentran diferencias intergrupales con respecto a la amplitud de N400 (Ceballos et al., 2005; Ceballos et al., 2003; Marinkovic et al., 2014; Nixon et al., 2002; Roopesh et al., 2010). Los autores interpretan la atenuación de N400 como un posible reflejo de una disminución en la eficacia del proceso léxico, un efecto que parece ausente en los pacientes del presente estudio, donde las amplitudes no parecen jugar un papel relevante. Sin embargo, las diferencias fueron robustas para las latencias N400. Así, las demoras N400 podrían ser interpretadas como un enlentecimiento del procesamiento de la información y posibles dificultades en el acceso al nivel léxico-semántico, en línea con otros resultados (Ceballos et al, 2003).

Con respecto al efecto de *lexicalidad*, esto es, diferencias esperables entre palabras y pseudopalabras en las amplitudes ERP, esperábamos encontrar mayores amplitudes N400 frente a pseudopalabras, tal y como se ha evidenciado en estudios previos (Bermudez-Margaretto, Beltran, Dominguez, & Cuetos, 2015; Coch et al., 2013; Hauk et al., 2012; Kutas & Federmeier, 2011; Mahe, Zesiger, & Laganaro, 2015). Nuestros resultados parecen confirmar, al menos parcialmente, esta hipótesis. Los datos procedentes de este estudio no permitieron observar completamente mayores amplitudes N400 ante pseudopalabras, en contraste, encontramos menores demoras de N400 y amplitudes más atenuadas en regiones centrales y centroparietales derechas para pseudopalabras comparado con palabras. Esto podría reflejar una facilitación del proceso de decisión léxica, cuando las palabras son diferenciadas de elementos sin contenido semántico. Es más, el análisis de permutaciones CBPT reveló diferencias en amplitud en la ventana temporal de 350 a 766 ms, más intensas en regiones frontales, centrales y centroparietales, con las pseudopalabras mostrando mayores valores que las palabras en regiones del hemisferio izquierdo y menores valores en el hemisferio derecho. De acuerdo con la literatura sobre N400, ambos hemisferios cerebrales parecen contribuir al proceso léxico-semántico, aunque, hasta cierto punto, podrían implicar diferentes tipos de representación o procesamiento de la información relacionado con la palabra (Marinkovic et al., 2014; Wlotko & Federmeier, 2013). Futuras investigaciones en este dominio, mediante un paradigma más

ajustado para la evaluación de la lexicalidad, podrían aportar más información y quizás clarificar el rol de cada hemisferio en el reconocimiento de palabras y de categorización y toma de decisión léxica.

Con respecto al efecto de la palabra, es decir, sobre la influencia del contenido estimular en la actividad psicofisiológica, este no fue aparente en el análisis tradicional de N170 o N400, comparando la actividad elicitada por palabras relacionadas con el alcohol y palabras de contenido neutro. Sin embargo, si se observaron, para ambos grupos de estudio, diferencias CBPT en la amplitud de la actividad entre 450 y 750 ms. Con la diferencia más intensa en regiones parietales las palabras relacionadas con el alcohol parecen elicitar una actividad positiva mayor que las palabras neutras, confirmando, al menos parcialmente, la hipótesis sobre la influencia del contenido relacionado con la sustancia en la actividad ERP. Aunque el análisis CBPT no se corresponde necesariamente con componentes o análisis clásicos ERP, sí muestra una actividad significativa relacionada con la tarea. Este resultado podría ser compatible con observaciones ERP de otros estudios que analizan la influencia del contenido emocional o apetitivo (Hajcak & Olvet, 2008; Kissler & Herbert, 2013; Kissler & Koessler, 2011; Minnix et al., 2013; Pastor et al., 2008; Schupp, Schmalzle, Flaisch, Weike, & Hamm, 2012), particularmente sobre el componente positivo tardío, apareciendo en una ventana temporal similar (de 350 a 800 ms), máximo en regiones centroparietales y parietales. Teniendo en cuenta que el estudio presente no tuvo como objetivo el análisis de LPP, un análisis de este componente en estudios posteriores sería de interés, en ventanas temporales más amplias, ya que representa un potencial largo, más amplio que el tiempo de interés para el análisis del procesamiento léxico. Sin embargo, los resultados obtenidos podrían apuntar a una activación mayor y un aumento en la distribución de recursos atencionales hacia palabras relacionadas con el alcohol, en línea con teorías que proponen una alta saliencia y valor motivacional para estímulos relacionados con la sustancia (Robinson & Berridge, 1993). Hay que señalar, sin embargo, que esta influencia de los estímulos asociados al alcohol aparece tanto en individuos que presentan una dependencia como en los participantes sanos, necesitando de una mayor interpretación. Aunque no se trata de un resultado que esperábamos, una posible interpretación podría ir en torno a la relación entre la saliencia de claves contextuales asociadas al alcohol, quizás también presente en individuos con un consumo ocasional y social de la sustancia. Se trata de una idea que podría ser apoyada por estudios con individuos sanos, que presentan un consumo social y moderado de alcohol, que observan una activación diferencial o un rendimiento conductual diferente en presencia de estímulos asociados al alcohol (Jones & Field, 2015; Papachristou et al., 2012; Shin, Hopfinger, Lust, Henry, & Bartholow, 2010). Por lo tanto, futuras investigaciones que evalúen con mayor profundidad estos aspectos en participantes sin un consumo problemático de alcohol o incluso de baja frecuencia, podrían informar más

detalladamente sobre la ganancia de saliencia motivacional y recursos cognitivos distribuidos hacia la sustancia, así como la actividad cerebral subyacente, en el proceso de consumo de una sustancia.

En conjunto, los resultados sugieren un posible enlentecimiento de fases complejas del procesamiento de la información, como el acceso léxico y semántico asociado al componente N400, así como en procesos de toma de decisión léxica en pacientes dependientes del alcohol. Los procesos tempranos de reconocimiento, ortográficos y léxicos no parecen estar afectados, según los resultados del componente N170, y tal y como es reflejado por la ausencia de efectos en la amplitud de N400, tampoco parece haber diferencias en la eficacia de los procesos léxicos. Por lo tanto, el estudio presente solamente puede evidenciar una mayor demora en procesos tardíos de categorización y acceso al nivel léxico y semántico de los pacientes, en línea con estudios previos (Ceballos et al., 2003). Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento en relación al acceso-lexico semántico, procesamiento léxico de palabras relacionadas con el alcohol y la actividad PER subyacente son escasos, por lo que se ven necesarios estudios de replicación con el fin de comprobar estos datos.

Actividad PER relacionada a procesos inhibitorios de la tarea de stop modificada

La eficacia del proceso inhibitorio en los pacientes dependientes del alcohol se encuentra, según los hallazgos del análisis psicofisiológico bajo los ensayos de la tarea de inhibición motora Stop, reflejado por menores amplitudes de la actividad tanto en componentes tempranos de la actividad (N100) como en componentes más tardíos (P300), confirmando nuestras hipótesis con respecto a la activación cerebral bajo procesos inhibitorios y coincidente con investigaciones previas (Kamarajan & Porjesz, 2015; Oddy & Barry, 2009; Pandey et al., 2012).

La exploración de estos procesos atencionales e inhibitorios y la actividad PER subyacente permitió observar, por un lado menores amplitudes del componente N100 en pacientes dependientes del alcohol frente a controles, en electrodos frontocentrales (FC1, FC2) y centrales (C1, Cz, C2), resultados apoyados por el análisis amplio del potencial evocado a través de CBPT y consistentes con la literatura previa (Kamarajan & Porjesz, 2015). Aunque los datos del análisis CBPT no permitieron diferenciar por tipo de ensayo (con éxito o fallos en la inhibición), sí mostraron una menor amplitud de la actividad psicofisiológica de 150 a 250 ms tras la aparición de la señal auditiva de Stop, confirmando los hallazgos del análisis N100. Estos datos, en conjunto, podrían interpretarse como una menor eficacia en procesos atencionales y de asignación de recursos cognitivos al estímulo relevante en la tarea (el sonido) que indica la adecuada cancelación de la respuesta motora. Las alteraciones en procesos atencionales tempranos pueden dificultar o afectar a fases del procesamiento más avanzadas, como de atención selectiva, selección de la respuesta a emitir y de control cognitivo y/o conductual. N100 se ha visto antes alterado en pacientes con dependencia del alcohol, generalmente en

tareas de tipo *oddball* (Cohen et al., 2002; Kamarajan & Porjesz, 2015). Incluso la actividad más tardía, relacionada con procesos de clasificación estimular, actualización del contexto y memoria operativa, así como con el proceso de inhibición motora, relevante en la tarea de Stop, se muestra afectada en los pacientes dependientes, quienes tienen menores amplitudes del componente P3, tanto durante ensayos con éxito en la inhibición motora, en regiones frontales y centrales como en ensayos fallidos o con presencia de comisiones en áreas frontocentrales. CBPT también muestra diferencias entre pacientes y controles en la ventana temporal de 300 a 400 ms, con una menor amplitud en el caso de los primeros en los ensayos de inhibición. Así, se confirma la idea de posible afectación de los procesos de inhibición motora y los cambios psicofisiológicos asociados, en línea con otros resultados que utilizan paradigmas conductuales de inhibición (motora) y estudian la actividad cerebral subyacente. El componente P300 está frecuentemente alterado en la dependencia por el alcohol, llegando a ser propuesto como posible biomarcador del daño en el control cognitivo (Kamarajan & Porjesz, 2015; Porjesz & Rangaswamy, 2007).

La latencia de los componentes N100 y P300 no se vió afectada en el presente estudio, indicando demoras similares de los procesos atencionales e inhibitorios entre participantes con una dependencia por el alcohol e individuos sanos. El cambio en latencia de estos componentes no es usual en esta patología, habiendo pocos estudios que los observen (Kamarajan & Porjesz, 2015).

Resulta de interés, por otro lado, la comparación de la actividad cerebral entre ensayos con inhibición correcta y ensayos con fallos en la cancelación de la respuesta motora. Como es de esperar, según la literatura científica disponible sobre las diferencias en la activación entre ensayos correctos de inhibición y ensayos con errores (de comisión) (Greenhouse & Wessel, 2013; Knyazev, Levin, & Savostyanov, 2008), la actividad N100 y P300 es mayor para los ensayos con éxito en la inhibición Stop. Por un lado, el análisis estadístico de N100 no permitió comprobar el efecto de interacciones entre el grupo y el tipo de ensayo, por lo que solo podemos afirmar la presencia de diferencias generales entre ensayos correctos y con comisiones Stop en la amplitud de N100 en electrodos centrales (C1, Cz, C2), consistente con el resultado provisto por el análisis CBPT. Por otro lado, los resultados de P300 fueron más robustos, permitiendo observar diferencias dentro el grupo control entre ensayos con éxito y ensayos con comisiones en las mismas regiones que para N100 (C1, Cz, C2). En el grupo de los pacientes, la misma observación en cuanto a la amplitud de P300 se realizó el electrodo FC2. CBPT también permitió observar una menor amplitud en el potencial evento-relacionado al sonido en el caso de los ensayos con presencia de comisiones, frente a ensayos de inhibición correcta, en regiones similares. Aunque observacionalmente las ondas PER de ambos grupos parecen mostrar diferencias más accentuadas entre ensayos con éxito en la inhibición vs. ensayos con presencia de comisiones, los resultados estadísticos obtenidos en N100 y la tendencia a mostrar

diferencias psicofisiológicas entre tipos de ensayos por parte de los pacientes no permiten hacer esta afirmación. Una futura exploración de estos procesos, con el fin de observar la eficacia de procesos inhibitorios y la actividad subyacente a la presencia de errores en este tipo de procesos sería de interés.

Los individuos dependientes del alcohol parecen mostrar un mayor enlentecimiento y posible esfuerzo cognitivo al implicarse en procesos cognitivos complejos como la toma de decisión léxica, reflejado por las demoras en N400 al acceder al nivel léxico-semántico, así como una menor eficiencia de los procesos de inhibición motora Stop, reflejada por menores amplitudes N100 y P300 en ensayos con éxito y con presencia de comisiones. La literatura previa evidencia que los déficits en procesos cognitivos complejos y de toma de decisión, así como los procesos inhibitorios se encuentran altamente asociados al proceso de adicción, comprometiendo el mantenimiento de la abstinencia y convirtiéndose en dianas terapéuticas dentro de los tratamientos (Bernardin et al, 2014; Stavro et al, 2012). Es más, se observó una influencia de las palabras relacionadas con el alcohol en fases más tardías del procesamiento de la información, tanto para sujetos sanos como con una dependencia por el alcohol. Integrando esas observaciones con la literatura previa, es posible que la carga motivacional y afectiva de los estímulos asociados a la sustancia pueda afectar al adecuado procesamiento de la información disponible y relevante ambiental, incluso para consumidores ocasionales o sociales de alcohol. Durante el proceso de la dependencia, los estímulos relacionados con el alcohol capturan la mayoría de recursos atencionales, pudiendo facilitar a continuación el deseo de consumir, que junto a la impulsividad, harían vulnerable el mantenimiento de la abstinencia en pacientes en proceso de recuperación.

5.4 Actividad oscilatoria y conectividad funcional del cerebro en estado de reposo en pacientes alcohólicos

El estudio de la actividad cerebral en estado de reposo ha permitido observar cambios oscilatorios y en la conectividad funcional de los pacientes dependientes del alcohol, en comparación con controles sanos. Concretamente, fueron observados incrementos en el espectro de frecuencias hacia oscilaciones rápidas en regiones fronto-temporales izquierdas, pudiendo coincidir con los hallazgos en la banda de frecuencia beta en la dependencia por el alcohol (Kamarajan & Porjesz, 2015). Es más, los pacientes mostraron también incrementos en la conectividad funcional en esta banda, específicamente aumentos en la sincronización en beta2, sobre todo entre conexiones fronto-temporales, en línea con algunos resultados anteriores (Winterer et al., 2003). Estos hallazgos podrían asociarse a una sobreactivación en estado de reposo cerebral y podría estar reflejando una disrupción de los mecanismos de inhibición, asociados a la dependencia por el alcohol. Por otra parte, los pacientes también tienen una disminución en la sincronización en la banda gamma, entre conexiones interhemisféricas,

pudiendo indicar alteraciones en la conectividad funcional normal (Cardenas et al., 2018). Adicionalmente, el análisis de grafos indica un posible patrón diferencial de conexiones y comunicación neural dentro de redes locales en los individuos dependientes del alcohol.

Actividad oscilatoria en estado de reposo cerebral

La actividad en reposo parece mostrarse diferente para los individuos con una dependencia por el alcohol, encontrándose una tendencia hacia frecuencias rápidas en áreas fronto-temporales izquierdas. Estos resultados pueden coincidir con la literatura científica anterior, que indica un incremento consistente en los ritmos rápidos beta en estado de reposo en la dependencia por el alcohol, así como en individuos con alto riesgo de desarrollarla (Kamarajan & Porjesz, 2015).

De manera específica, el grupo de pacientes mostró una mayor potencia en la frecuencia mediana en áreas orbitales del giro frontal medio e inferior, regiones del giro frontal inferior (giros opercular y triangular), giros pre y poscentral y áreas del giro temporal superior, medio e inferior, todas de hemisferio izquierdo. Regiones similares se han visto afectadas en estudios de neuroimagen estructurales y funcionales (Rando et al., 2011; Tu, Wang, Liu, & Zheng, 2018; Zahr, 2014), destacando el papel de áreas frontales y redes fronto-temporales en los procesos ejecutivos (Gan et al., 2014; Wiers et al., 2015). Es posible que estas áreas estén mostrando una sobreactivación en estado de reposo, pudiendo reflejar el desbalance entre los sistemas inhibitorios y excitatorios, tras el consumo continuado de alcohol (Dodd et al., 2000; Naim-Feil et al., 2015; Nevo & Hamon, 1995). Es más, la literatura científica muestra una relación entre las oscilaciones cerebrales y los sistemas de inhibición neural, concretamente entre las ondas rápidas beta y la disfunción del sistema gabaérgico (Rangaswamy & Porjesz, 2014). Beta ha sido propuesta como endofenotipo, encontrándose alterada en hijos de padres con dependencia por el alcohol (Rangaswamy et al., 2004) y además se ha ligado a la alteración en el gen GABRA2, que regula el receptor GABA_A (Edenberg et al., 2004; Porjesz et al., 2002). Estos datos se han propuesto como mecanismos subyacentes a la desinhibición cortical del sistema nervioso central, posiblemente incrementando el riesgo de desarrollar la dependencia. Por lo tanto, tanto el incremento las ondas beta como la alteración en los mecanismos neurales excitación/inhibición podrían ocurrir de manera previa a desarrollar la dependencia y predisponer a dificultades inhibitorias (Porjesz & Rangaswamy, 2007).

No obstante, se ha de tener en cuenta que el estudio presente se ha centrado en caracterizar el espectro de frecuencias mediante el uso de la frecuencia mediana, sin diferenciar por bandas de frecuencia. El estudio de la frecuencia mediana (MF) ha sido útil para diferenciar a individuos con patología neurodegenerativa de individuos que no la tienen (Fernandez et al., 2006; Poza et al., 2007) y distingue entre grupos étnicos de pacientes alcohólicos en un estudio de polisomnografía EEG (Irwin, Miller, Gillin, Demodena, & Ehlers, 2000). La frecuencia

mediana es capaz de resumir la variabilidad global en la descripción del espectro de frecuencias y permite describir la tendencia del espectro hacia ritmos más lentos o más rápidos. Por lo que el incremento en la potencia de MF podría ir en línea con los hallazgos sobre el incremento en actividad oscilatoria rápida en la banda de frecuencia beta, en periodos de abstinencia de la dependencia del alcohol (Herrera-Díaz et al., 2016; Porjesz & Rangaswamy, 2007; Rangaswamy et al., 2002). Este cambio hacia frecuencias rápidas en el espectro de frecuencias, puede suponer, a la vez, la menor presencia de bandas lentas, aspecto ya observado en individuos dependientes del alcohol (Coutin-Churchman et al., 2006). Sin embargo, el efecto del alcohol sobre las ondas lentas en estado de reposo es menos claro, mostrándose tanto incrementos como decrementos en delta y theta en individuos abstinentes y reducciones en la banda de frecuencia alfa (Coutin-Churchman et al., 2006; Kaplan et al., 1985). Centrándonos en el estudio de los ritmos rápidos, el efecto del alcohol sobre la banda de frecuencia beta parece claro. Así, se observan incrementos en la banda beta tanto bajo los efectos agudos de la sustancia en individuos con consumo moderado de alcohol (Ehlers & Schuckit, 1990), como en personas con un consumo *binge* (Courtney & Polich, 2010; Lopez-Caneda et al., 2017), además del observado en dependientes del alcohol (Kamarajan & Porjesz, 2015; Rangaswamy et al., 2002). Por lo tanto, el efecto del alcohol en el incremento de la actividad rítmica cerebral parece ocurrir desde etapas tempranas de consumo, estando presente en varias fases del proceso patológico de adicción. Además, la actividad en beta se ha relacionado al control inhibitorio (Huster, Plis, Lavalée, Calhoun, & Herrmann, 2014) y se ha propuesto como predictor de recaídas en la dependencia por el alcohol (Bauer, 2001).

En resumen, la tendencia hacia las frecuencias rápidas, reflejada por mayores valores en la frecuencia mediana de los pacientes, podría, por lo tanto, estar ligada a una alteración en los mecanismos de activación cortical y procesos de inhibición en la dependencia por el alcohol. No obstante, estudios futuros deberán clarificar en qué medida este incremento puede asociarse a la actividad de las ondas beta y cómo se relacionan estos datos con el posible déficit inhibitorio y mecanismos relacionados con el desarrollo y curso de la dependencia.

Conectividad en reposo

En línea con resultados esperables, hemos podido observar cambios en la conectividad funcional EEG-MEG en reposo de los pacientes dependientes del alcohol, reflejados por incrementos en la sincronización entre áreas frontales, fronto-temporales y fronto-occipitales en la banda de frecuencia beta2, así como decrementos en la banda gamma de conexiones interhemisféricas entre regiones frontales, fronto-temporales y fronto-parietales. La conectividad en reposo de regiones similares se ha visto afectada en estudios de Rmf anteriores (Camchong et al., 2013; Kim et al., 2015; Muller-Oehring et al., 2015), indicando posibles

deficiencias de redes intrínsecas, relacionadas con la monitorización de estados internos, la atención y el control ejecutivo. Aunque los estudios de conectividad con técnicas EEG o MEG son escasos, los resultados hallados coinciden con algunos de los trabajos previos, en el caso del incremento en la conectividad en beta (Kaplan et al., 1985; Michael et al., 1993; Winterer et al., 2003) y la disminución en gamma (Cardenas et al., 2018).

No obstante, algunas de las investigaciones previas sobre la conectividad funcional basada en el estudio de la coherencia o la sincronización pueden diferir ligeramente de este estudio. Así, mientras que el estudio presente no halló diferencias en la conectividad entre pacientes y controles en bandas de frecuencias más lentas, otros sí lo hicieron. Por una parte, Kaplan y colaboradores (1985) encuentran una mayor coherencia en delta entre la mayoría de regiones y beta2 entre regiones temporales y occipitales; así como una disminución en las bandas beta1, theta y alfa en áreas frontales y centro-parietales, respectivamente. Por otra parte, se halla un aumento en la coherencia en las mayoría de bandas, tanto lentas (delta, theta) (Michael et al., 1993) como más rápidas (alfa, beta) (Michael et al., 1993; Winterer et al., 2003). Con resultados similares, un estudio más reciente de EEG y Rmf en individuos con periodos de larga abstinencia (Cardenas et al., 2018) encuentra una mayor coherencia en theta y alfa, posiblemente asociada a procesos ejecutivos *top-down*, así como una disminución en la coherencia de la banda gamma, interpretada por los autores como posiblemente refleja de mecanismos apetitivos. Por lo tanto, la literatura previa con respecto a los cambios en la conectividad funcional a través de técnicas psicofisiológica es todavía escasa y poco clara.

Los datos de este trabajo de investigación muestran específicamente cambios en la sincronización en fase en dos bandas de frecuencias rápidas, beta2 y gamma. Por una parte, en beta2 los pacientes muestran un incremento en la sincronización, principalmente entre áreas frontales con el giro cingulado (anterior, medio y posterior) y el área motora suplementaria y la conexión entre estas regiones y el resto, como temporales, incluyendo el hipocampo, parahipocampo y giro temporal (medio y superior) y en la conectividad con áreas occipitales, implicando regiones de ambos hemisferios (ver figura 15). Estos datos parecen ir en línea con los hallazgos de este estudio sobre el incremento en la potencia de la frecuencia mediana en áreas fronto-temporales, pudiendo indicar una sobreactivación o hipersincronización en estado de reposo cerebral y la posible desinhibición del SNC (Porjesz & Rangaswamy, 2007). También son similares a los resultados de un análisis exploratorio en jóvenes con un consumo *binge* (en un estudio de MEG), en los que se encuentra un aumento en la conectividad fronto-temporal en la banda beta, además de un aumento en la sincronización en delta y theta, y una disminución en alfa fronto-parietal (Correas et al., 2015). Es más, mantener un patrón de consumo *binge* a lo largo de dos años se ha asociado a una mayor conectividad entre regiones de la red por defecto, tanto en bandas lentas (delta y theta) como rápidas (beta) (Correas et al., 2016). Los autores

interpretaron estos datos como indicativos de alteraciones en los procesos de maduración cerebral, asociados al consumo intenso de alcohol. No obstante, el estudio presente realizado en dependencia del alcohol, en adultos, no permite hacer este tipo de generalizaciones de nuestros datos. Por lo tanto, el incremento en conectividad en beta2 podría reflejar un estado de hiperactivación basal.

Por otra parte, nuestro estudio también observó una disminución en la sincronización en fase en la banda gamma, con enlaces interhemisféricos, principalmente entre áreas frontales, del cíngulo y área motora suplementaria con áreas temporales y parietales, y algunas occipitales (ver figura 16). Estos datos podrían indicar una alteración de la comunicación interregional en los circuitos cerebrales, dado que la actividad gamma se ha asociado a la densidad de materia blanca en el cuerpo calloso y a la posible eficiencia de transferencia de información entre los dos hemisferios (Zaehle & Herrmann, 2011). Es más, la integridad de fibras de sustancia blanca del cuerpo calloso se ha visto alterada en la dependencia del alcohol y ha sido asociada al rendimiento neuropsicológico (Pfefferbaum et al., 2006). Por lo que es posible que la alteración de la conectividad interhemisférica se asocie a dificultades en el funcionamiento cognitivo. La conectividad en gamma durante estados activos se ha asociado a procesos de integración sensorial y perceptiva del estímulo, así como de atención selectiva, aunque su presencia en estado de reposo es menos conocida. Solamente se observa en el estudio de Cárdenas y colaboradores (2018) una reducción en la conectividad en esta banda de frecuencia, aunque en regiones relacionadas con la red de recompensa, asociando el dato a una posible activación de los mecanismos apetitivos en la dependencia. Otros estudios, aunque realizados durante tareas de *oddball* visual y evaluando la potencia en bandas de frecuencias, encontraron una reducción en gamma en regiones frontales de individuos con dependencia por el alcohol y en el procesamiento de estímulos diana (Padmanabhapillai, Porjesz, et al., 2006). Un hallazgo similar fue observado para personas con alto riesgo de desarrollar dependencia, en regiones frontales y parietales (Padmanabhapillai, Tang, et al., 2006). Por lo tanto, es posible que la disfunción en gamma en estas áreas esté reflejando déficits de los procesos *top-down* regulados por regiones frontales y dificultades atencionales mediadas por la red fronto-parietal (Goldstein & Volkow, 2011; S. Kim, Im, Lee, & Lee, 2017).

Integrando los hallazgos sobre la mayor sincronización en beta2 entre regiones fronto-temporales y la menor conectividad gamma interhemisférica, es posible que los pacientes con dependencia por el alcohol estén mostrando una conectividad alterada en distintos circuitos cerebrales. Muller-Oehring y colaboradores (2015) encontraron tanto una expansión de la conectividad a otras áreas como una débil comunicación entre regiones de redes intrínsecas como la red por defecto, la red ejecutiva, y redes atencionales. Es más, Tu y colaboradores (2018) proponen una activación regional “aberrante” en el cerebro de los pacientes alcohólicos,

encontrando tanto incrementos en la activación del giro frontal superior, medial, del giro precentral y giros temporales medio e inferior, como decrementos en el giro recto y áreas cerebelares. En conjunto, se trata de resultados que podrían ir en línea con los datos observados en el trabajo presente e indicar una alteración de la comunicación neural en circuitos que regulan estados interoceptivos, la atención y posibles procesos ejecutivos. Estudios posteriores de estos circuitos cerebrales en estados activos deberán clarificar el alcance de este déficit y la relación con la eficiencia de los procesos cognitivos

Características de red

El análisis de las características de red cerebral ha permitido observar un patrón diferencial en parámetros relacionados con la segregación de la red cerebral en reposo, en la banda de frecuencia beta2 de los individuos dependientes del alcohol. Esta alteración ha sido observada antes en la dependencia por el alcohol, aunque generalmente en estudios de Rmf (Chanraud et al., 2011; Zhu et al., 2018), con escasos estudios de EEG (Cao et al., 2014).

El estudio presente permitió observar cambios en parámetros de la red de conectividad local para la banda de frecuencias beta2, sin encontrarse diferencias entre los pacientes dependientes del alcohol y los controles sanos en medidas de red globales o de integración (eficiencia global y longitud de vía característica), ni en características de red en la banda gamma. Los cambios específicos en beta2 son reflejados por un patrón diferencial de comunicación a nivel local en la red cerebral por parte de los pacientes dependientes del alcohol. De tal manera que se encuentran, por un lado, aumentos en el grado de conexiones principalmente en regiones frontales (giro frontal superior, inferior y medial derechos, así como giro recto bilateral), giros cingulados anterior y posterior y áreas del giro temporal medio derechas. Por otro lado, se ven disminuciones en el grado de conexiones en áreas occipitales y del giro fusiforme, también derechas. Estos datos podrían indicar un papel más importante de áreas frontales y del cíngulo en la red de conectividad de los pacientes, frente a los controles, a la vez que una menor importancia de nodos occipitales. Del mismo modo que para el grado de conexiones, los individuos dependientes muestran un aumento en el nivel de agrupamiento de conexiones y eficiencia local en el giro frontal medio derecho, mientras que se observa una reducción en áreas como el giro cingulado posterior izquierdo y giro parietal inferior izquierdo. Adicionalmente, se encuentran menores valores de eficiencia local para los pacientes en áreas occipitales (cúneo derecho y el lóbulo occipital medio e inferior derechos). Estos datos indicarían quizás un mayor nivel de especialización local para regiones frontales medias, pero una menor segregación y eficiencia en la comunicación de la red en áreas parietales y occipitales. Así, a pesar de una mayor activación o implicación de regiones frontales o del cíngulo, parece que la comunicación eficiente entre áreas de la red cerebral se podría ver afectada. Podría ser que este patrón

diferencial de segregación y conexiones entre áreas implique un mecanismo compensatorio de activación por parte de los pacientes (Chanraud et al., 2011). Sabemos que las características de un funcionamiento óptimo de una red cerebral, denominada *small-worldness*, tiene como objetivo el balance energético, incluyendo una alta eficiencia (tanto global como local), altos niveles de agrupamiento de conexiones y una vía característica corta. Aunque en la muestra presente no se observan cambios en medidas globales de integración, sí se han podido ver alteraciones en las medidas locales, pudiendo indicar un coste en la comunicación en la red. Sin embargo, teniendo en cuenta que nuestros análisis de la red tienen objetivos exploratorios, los resultados obtenidos permiten dirigir los próximos análisis a evaluar en mayor detalle las características de la red cerebral, como el índice de *small-worldness*, medidas de centralidad y de direccionalidad de las conexiones, entre otras.

La literatura previa con medidas psicofisiológicas a este respecto es escasa y obtiene medidas diferentes, por lo que la generalización de resultados debe considerarse con precaución. Principalmente abordan las características de la red de conectividad en reposo. Así empleando EEG, existen dos estudios; el primero analiza el efecto agudo del alcohol en bebedores sociales, en los que se encuentra deficiencia en la comunicación de la red, evidenciada por una mayor densidad de conexiones en alfa y beta, así como menores valores de *small-worldness* para beta (Lithari et al., 2012). El segundo estudio evalúa las medidas globales de la red en dependientes del alcohol (Cao et al., 2014), en este caso el nivel de agrupamiento de conexiones en la banda beta1 es menor, además encuentran una menor vía característica y una mayor eficiencia global. Los autores han interpretado estos datos como la presencia de conexiones más dispersas en la red, indicando la posible presencia de mecanismos compensatorios. Los resultados en su conjunto muestran como los parámetros de conectividad se ven claramente alterados por el consumo, mientras en el efecto agudo hay una deficiencia en la comunicación de la red, en el consumo patológico, parece que podría darse un efecto de compensación.

Otros estudios, esta vez de Rmf, (Zhu et al., 2015) encuentran un mayor grado de conexiones locales en el cerebelo y un mayor nivel de especialización local en la red de ejecución motora, un dato aparentemente diferente a nuestro hallazgo sobre menores conexiones y eficiencia regiones occipitales. No obstante, al tener en cuenta que se trata de un análisis de conectividad basado específicamente en la red de ejecución motora, es posible que estos resultados no sean comparables. Por otro lado, Chanraud y colaboradores (2011), encuentran una menor eficiencia en áreas del cíngulo posterior y cerebelares, hallazgo similar al nuestro en la eficiencia de la red en beta2. Los autores también encuentran una menor conectividad entre estas áreas, indicando una alteración en el funcionamiento de la red por defecto en estado de reposo de personas con dependencia del alcohol. Sin embargo, este estudio muestra tanto un aumento en la conectividad en beta2, como una disminución en gamma entre áreas similares. No obstante el estudio de

Wang y colaboradores (Wang et al., 2015), detectó una hiperconectividad en conjunto con una menor eficiencia y *small-worldness* en una muestra de policonsumidores con dependencia principal de cocaína. Es más, el estudio también observó mayores grados de conexiones en estos pacientes en regiones del área motora suplementaria, giro poscentral, corteza inferior (ínsula), regiones temporales, giro fusiforme y áreas linguales y de la corteza calcarina. Los autores interpretaron estos datos como un estado dinámico elevado en reposo, que facilitaría respuestas casi automáticas de comportamientos dirigidos a búsqueda o consumo de la sustancia; la reducción en la eficiencia indicaría una pérdida de la comunicación interregional y una topología que dificulta la inhibición de búsqueda de la sustancia. En individuos con alta vulnerabilidad (historia familiar de alcoholismo), se observan también menores niveles de clustering, menor eficiencia y menor *small-worldness*, indicando una deficiencia en la segregación fronto-parietal, cíngulo-opercular y cerebelar (Holla et al., 2017), similar a nuestros hallazgos en los individuos dependientes del alcohol. No obstante, en el presente trabajo no se calculó el índice de *small-worldness*, por lo que su estudio posterior es de interés para determinar la alteración del funcionamiento de la red de conectividad. Tomando en cuenta los hallazgos de previos, los resultados del presente trabajo podrían indicar un funcionamiento alterado y posiblemente compensatorio de la comunicación neural, reflejado por un patrón diferencial en las conexiones y eficiencia de circuitos que regularían procesos basales y posiblemente atencionales y ejecutivos.

En resumen, los pacientes con dependencia del alcohol muestran un patrón diferencial de comunicación a nivel local de la red, mostrando un incremento en la especialización en nodos frontales, aunque una disminución en la eficiencia de nodos temporales y parietales. Este dato podría indicar un desbalance en el coste energético de la red y una alteración en la comunicación entre circuitos locales, posiblemente implicados en funciones atencionales o ejecutivas. Además, los pacientes muestran tanto un incremento en la conectividad entre estas áreas en la banda beta2, como una disminución en gamma, indicando este posible funcionamiento alterado, o la presencia de un posible mecanismo compensatorio. El estudio de la conectividad funcional en tareas relacionadas con estas funciones cognitivas deberán aportar más luz sobre la posible alteración de estos circuitos.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS INVESTIGACIONES

El presente estudio presenta una serie de limitaciones que se van a exponer a continuación:

En primer lugar, el tamaño muestral de la segunda fase de investigación es reducido. Generalmente, el uso de técnicas de neuroimagen y psicofisiológicas (EEG o MEG) mantienen una serie de requisitos estrictos para ser realizadas, por lo que algunos participantes no son elegibles para realizar esta técnica. Por otro lado, el preprocesado de este tipo de datos incluye un análisis minucioso de la señal, que restringe el número de datos a utilizar de los sujetos (ej. registros EEG o MEG con presencia excesiva de artefactos). Además, el uso de paradigmas conductuales o cognitivos también implica retirar aquellos datos que provienen de sujetos con un rendimiento excesivamente bajo o dispar. Sin embargo, es necesaria una ampliación de la muestra en estudios futuros, con el fin de comprobar el alcance de los déficits encontrados en los pacientes dependientes del alcohol. En segundo lugar, el estudio realizado es de tipo transversal, por lo que no se conocen los posibles cambios en estos pacientes, tanto a nivel psicológico, como en funciones cognitivas y la actividad psicofisiológica subyacente. Por lo que se ven necesarios estudios posteriores de seguimiento, en varios periodos de abstinencia.

El análisis de características de la red en reposo es todavía exploratorio, quedando por definir distintos modelos de la matriz de conectividad y calcular las medidas de grafos en base a diferentes umbrales/densidades de conexiones. Por lo que estudios futuros que determinen medidas de integración y segregación de la red, e incluyan más medidas para caracterizarla son necesarios.

En cuanto a las investigaciones futuras, se propone, por un lado, el uso de estudios longitudinales, con el fin de estudiar las capacidades cognitivas y la actividad psicofisiológica subyacente en varias fases del mantenimiento de la abstinencia y observar posibles cambios. Además, evaluar la relación entre estas variables y las relacionadas con el resultado de los tratamientos (ej. adherencia, consecuencias positivas) y las posibles recaídas a lo largo del seguimiento sería importante. Por otro lado, utilizar paradigmas léxicos o semánticos más ajustados y controlados que ayuden a evaluar la carga del contenido relacionado con el alcohol en el rendimiento y la actividad cerebral sería de interés. Por último, el estudio de la conectividad y de las características de redes cerebrales en estado activo se ve necesario para comprobar el alcance del déficit funcional y su relación con el rendimiento neuropsicológico y la gravedad de la dependencia.

7. CONCLUSIONES GENERALES

Las conclusiones principales de esta tesis doctoral son las siguientes:

1. En relación con el primer objetivo general, los datos de este trabajo indican una menor capacidad para manejar la competencia entre los procesos de decisión léxica y de inhibición de las conductas automatizadas, encontrándose menores demoras medias de la señal de stop. El tiempo de reacción a la señal de stop solamente se incrementó en la segunda fase del estudio para los pacientes, por lo que se confirma parcialmente la hipótesis con respecto a esta variable. No se han observado diferencias entre grupos consistentes, en las tasas de acierto y tiempos de reacción Go de la tarea, como tampoco una influencia clara de las palabras relacionadas con el alcohol en las medidas conductuales.
2. En relación al segundo objetivo general, los resultados han evidenciado diferencias en la actividad cerebral de los pacientes frente a los participantes sanos.
 - a. Se observa una demora en la actividad psicofisiológica asociada a procesos léxico-semánticos en los individuos con dependencia del alcohol, así como una menor eficacia en el procesamiento temprano de la información y de la inhibición motora, reflejada por menores amplitudes de componentes PER. Aunque el análisis clásico PER no permitió observar una influencia de las palabras relacionadas con el alcohol, sí se vio un efecto en el análisis no paramétrico CBPT, en ventanas temporales tardías.
 - b. El análisis de las oscilaciones cerebrales en estado de reposo reveló una tendencia hacia frecuencias rápidas en los pacientes, indicada por mayores valores en la frecuencia mediana.
 - c. El estudio de la conectividad cerebral en reposo evidenció tanto un incremento en la sincronización en fase en la banda de frecuencias beta2, como un decremento en gamma, indicando un patrón diferencial de comunicación cerebral de los pacientes.
 - d. Los hallazgos en los parámetros de red, muestran una tendencia a mostrar más conexiones o una mayor especialización en áreas frontales, así como una menor eficiencia local en áreas parietales y occipitales.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmadlou, M., & Adeli, H. (2011). Functional community analysis of brain: a new approach for EEG-based investigation of the brain pathology. *Neuroimage*, 58(2), 401-408. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.04.070
- Ahmadlou, M., Ahmadi, K., Rezazade, M., & Azad-Marzabadi, E. (2013). Global organization of functional brain connectivity in methamphetamine abusers. *Clin Neurophysiol*, 124(6), 1122-1131. doi: 10.1016/j.clinph.2012.12.003
- Alba-Ferrara, L., Muller-Oehring, E. M., Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., & Schulte, T. (2016). Brain responses to emotional salience and reward in alcohol use disorder. *Brain Imaging Behav*, 10(1), 136-146. doi: 10.1007/s11682-015-9374-8
- Almeida, D., & Poeppel, D. (2013). Word-specific repetition effects revealed by MEG and the implications for lexical access. *Brain Lang*, 127(3), 497-509. doi: 10.1016/j.bandl.2013.09.013
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV : diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *DSM-IV-TR : diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5* (5th ed.). Arlington, Va.: American Psychiatric Association.
- Ando, B., Must, A., Kurgis, E., Szkaliczki, A., Drotos, G., Rozsa, S., . . . Almos, P. Z. (2012). Personality traits and coping compensate for disadvantageous decision-making in long-term alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol*, 47(1), 18-24. doi: 10.1093/alcalc/agr144
- Andrew, C., & Fein, G. (2010). Induced theta oscillations as biomarkers for alcoholism. *Clin Neurophysiol*, 121(3), 350-358. doi: 10.1016/j.clinph.2009.11.080
- Aragues, M., Jurado, R., Quinto, R., & Rubio, G. (2011). Laboratory paradigms of impulsivity and alcohol dependence: a review. *Eur Addict Res*, 17(2), 64-71. doi: 10.1159/000321345
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Bae, Y., Yoo, B. W., Lee, J. C., & Kim, H. C. (2017). Automated network analysis to measure brain effective connectivity estimated from EEG data of patients with alcoholism. *Physiol Meas*, 38(5), 759-773. doi: 10.1088/1361-6579/aa6b4c
- Bailey, K., & Bartholow, B. D. (2016). Alcohol words elicit reactive cognitive control in low-sensitivity drinkers. *Psychophysiology*, 53(11), 1751-1759. doi: 10.1111/psyp.12741
- Bajo, R., Castellanos, N. P., Cuesta, P., Aurteneixe, S., Garcia-Prieto, J., Gil-Gregorio, P., . . . Maestu, F. (2012). Differential patterns of connectivity in progressive mild cognitive impairment. *Brain Connect*, 2(1), 21-24. doi: 10.1089/brain.2011.0069
- Baler, R. D., & Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*, 12(12), 559-566. doi: 10.1016/j.molmed.2006.10.005
- Bartholow, B. D., Lust, S. A., & Trageser, S. L. (2010). Specificity of P3 event-related potential reactivity to alcohol cues in individuals low in alcohol sensitivity. *Psychol Addict Behav*, 24(2), 220-228. doi: 10.1037/a0017705
- Bartholow, B. D., Pearson, M., Sher, K. J., Wieman, L. C., Fabiani, M., & Gratton, G. (2003). Effects of alcohol consumption and alcohol susceptibility on cognition: a psychophysiological examination. *Biol Psychol*, 64(1-2), 167-190.
- Bauer, L. O. (2001). Predicting relapse to alcohol and drug abuse via quantitative electroencephalography. *Neuropsychopharmacology*, 25(3), 332-340. doi: 10.1016/s0893-133x(01)00236-6
- Beck, A., Wustenberg, T., Genauck, A., Wrase, J., Schlagenhauf, F., Smolka, M. N., . . . Heinz, A. (2012). Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry*, 69(8), 842-852. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2026

- Becoña Iglesias, E., Cortés Tomás, M., Arias Horcajadas, F., Barreiro Sorribas, C., Berdullas Barreiro, J., Iraurgi Castillo, I., . . . Villanueva Blasco, V. J. (2011). *Manual de adicciones para psicólogos especialistas en psicología clínica en formación*. Valencia.
- Bech, P. (1996). *The Bech, Hamilton and Zung scales for mood disorders: screening and listening*. Berlin.
- Bech, P., Engelhardt, N., Evans, K. R., Gibertini, M., Kalali, A. H., Kobak, K. A., . . . Rothman, M. (2005). Why the Hamilton Depression Rating Scale endures. *Am J Psychiatry*, 162(12), 2396; author reply 2397-2398. doi: 10.1176/appi.ajp.162.12.2396
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*, 8(11), 1458-1463. doi: 10.1038/nn1584
- Bednarski, S. R., Erdman, E., Luo, X., Zhang, S., Hu, S., & Li, C. S. (2012). Neural processes of an indirect analog of risk taking in young nondependent adult alcohol drinkers-an fMRI study of the stop signal task. *Alcohol Clin Exp Res*, 36(5), 768-779. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01672.x
- Bermudez-Margaretto, B., Beltran, D., Dominguez, A., & Cuertos, F. (2015). Repeated Exposure to "meaningless" Pseudowords Modulates LPC, but Not N(FN)400. *Brain Topogr*, 28(6), 838-851. doi: 10.1007/s10548-014-0403-5
- Bernardin, F., Maheut-Bosser, A., & Paille, F. (2014). Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front Psychiatry*, 5, 78. doi: 10.3389/fpsy.2014.00078
- Bjork, J. M., Hommer, D. W., Grant, S. J., & Danube, C. (2004). Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. *Alcohol*, 34(2-3), 133-150.
- Bogg, T., Fukunaga, R., Finn, P. R., & Brown, J. W. (2012). Cognitive control links alcohol use, trait disinhibition, and reduced cognitive capacity: Evidence for medial prefrontal cortex dysregulation during reward-seeking behavior. *Drug Alcohol Depend*, 122(1-2), 112-118. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.09.018
- Boothby, L. A., & Doering, P. L. (2005). Acamprosate for the treatment of alcohol dependence. *Clin Ther*, 27(6), 695-714. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.06.015
- Borovsky, A., Elman, J. L., & Kutas, M. (2012). Once is Enough: N400 Indexes Semantic Integration of Novel Word Meanings from a Single Exposure in Context. *Lang Learn Dev*, 8(3), 278-302. doi: 10.1080/15475441.2011.614893
- Brandes, U., & Erlebach, T. (2005). *Network Analysis: Methodological Foundations*: Springer.
- Briesemeister, B. B., Kuchinke, L., & Jacobs, A. M. (2014). Emotion word recognition: discrete information effects first, continuous later? *Brain Res*, 1564, 62-71. doi: 10.1016/j.brainres.2014.03.045
- Brion, M., D'Hondt, F., Pitel, A. L., Lecomte, B., Ferauge, M., de Timary, P., & Maurage, P. (2017). Executive functions in alcohol-dependence: A theoretically grounded and integrative exploration. *Drug Alcohol Depend*, 177, 39-47. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.03.018
- Bruna, R., Maestu, F., & Pereda, E. (2018). Phase Locking Value revisited: teaching new tricks to an old dog. *J Neural Eng*. doi: 10.1088/1741-2552/aacfe4
- Byeon, H., Lee, Y., Lee, S. Y., Lee, K. S., Moon, S. Y., Kim, H., . . . Choi, S. H. (2014). Association of alcohol drinking with verbal and visuospatial memory impairment in older adults: Clinical Research Center for Dementia of South Korea (CREDOS) study. *Int Psychogeriatr*, 1-7. doi: 10.1017/s104161021400146x
- Cabe, N., Laniepe, A., Ritz, L., Lannuzel, C., Boudehent, C., Vabret, F., . . . Pitel, A. L. (2016). [Cognitive impairments in alcohol dependence: From screening to treatment improvements]. *Encephale*, 42(1), 74-81. doi: 10.1016/j.encep.2015.12.012
- Cadaveira, F., Roso, M., Grau, C., & Sanchez-Turet, M. (1992). Effects of age on event-related potentials in chronic alcoholics: a multimodal study. *Neuropsychobiology*, 25(3), 166-171. doi: 118828
- Camchong, J., Stenger, V. A., & Fein, G. (2013). Resting state synchrony in long-term abstinent alcoholics with versus without comorbid drug dependence. *Drug Alcohol Depend*, 131(1-2), 56-65. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.04.002

- Cano-Cervantes, J. L., & Cándido-Ortiz, A. (2002). Análisis psicológico conductual de las estrategias de autocontrol implicadas en el consumo de alcohol. *Adicciones*, 14(4), 443-454.
- Cao, R., Wu, Z., Li, H., Xiang, J., & Chen, J. (2014). Disturbed connectivity of EEG functional networks in alcoholism: a graph-theoretic analysis. *Biomed Mater Eng*, 24(6), 2927-2936. doi: 10.3233/BME-141112
- Cardenas, V. A., Price, M., & Fein, G. (2018). EEG coherence related to fMRI resting state synchrony in long-term abstinent alcoholics. *Neuroimage Clin*, 17, 481-490. doi: 10.1016/j.nicl.2017.11.008
- Carretié-Aragueña, L. (2011). *Anatomía de la mente: Emoción, cognición y cerebro*: Ediciones Pirámide.
- Castillo-Iraurgi, I., & Corcuera-Bilbao, N. (2008). Craving: concepto, medición y terapéutica. *Norte de Salud Mental*, 32, 9-22.
- Caswell, A. J., Morgan, M. J., & Duka, T. (2013). Acute alcohol effects on subtypes of impulsivity and the role of alcohol-outcome expectancies. *Psychopharmacology (Berl)*, 229(1), 21-30. doi: 10.1007/s00213-013-3079-8
- Ceballos, N. A., Houston, R. J., Smith, N. D., Bauer, L. O., & Taylor, R. E. (2005). N400 as an index of semantic expectancies: differential effects of alcohol and cocaine dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(6), 936-943. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.036
- Ceballos, N. A., Nixon, S. J., Phillips, J. A., & Tivis, R. (2003). Semantic processing in alcoholics with and without antisocial symptomatology. *J Stud Alcohol*, 64(2), 286-291.
- Citron, F. M., Weekes, B. S., & Ferstl, E. C. (2013). Effects of valence and arousal on written word recognition: time course and ERP correlates. *Neurosci Lett*, 533, 90-95. doi: 10.1016/j.neulet.2012.10.054
- Clark, U. S., Oscar-Berman, M., Shagrin, B., & Pencina, M. (2007). Alcoholism and judgments of affective stimuli. *Neuropsychology*, 21(3), 346-362. doi: 2007-06185-009 [pii]
- 10.1037/0894-4105.21.3.346
- Coch, D., Bares, J., & Landers, A. (2013). ERPs and morphological processing: the N400 and semantic composition. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 13(2), 355-370. doi: 10.3758/s13415-012-0145-3
- Cohen, H. L., Ji, J., Chorlian, D. B., Begleiter, H., & Porjesz, B. (2002). Alcohol-related ERP changes recorded from different modalities: a topographic analysis. *Alcohol Clin Exp Res*, 26(3), 303-317.
- Cohen, H. L., Porjesz, B., & Begleiter, H. (1993). Ethanol-induced alterations in electroencephalographic activity in adult males. *Neuropsychopharmacology*, 8(4), 365-370. doi: 10.1038/npp.1993.36
- Cohen, H. L., Porjesz, B., Begleiter, H., & Wang, W. (1997). Neurophysiological correlates of response production and inhibition in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 21(8), 1398-1406.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data : theory and practice*: Cambridge.
- Colgin, L. L. (2013). Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci*, 36, 295-312. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170330
- Corral-Varela, M., & Cadaveira, F. (2002). Use of delayed signal to stop a visual reaction-time response. *Rev Neurol*, 35(7), 682-687.
- Correas, A., Cuesta, P., Lopez-Caneda, E., Rodriguez Holguin, S., Garcia-Moreno, L. M., Pineda-Pardo, J. A., . . . Maestu, F. (2016). Functional and structural brain connectivity of young binge drinkers: a follow-up study. *Sci Rep*, 6, 31293. doi: 10.1038/srep31293
- Correas, A., Rodriguez Holguin, S., Cuesta, P., Lopez-Caneda, E., Garcia-Moreno, L. M., Cadaveira, F., & Maestu, F. (2015). Exploratory Analysis of Power Spectrum and Functional Connectivity During Resting State in Young Binge Drinkers: A MEG Study. *Int J Neural Syst*, 25(3), 1550008. doi: 10.1142/s0129065715500082

- Costa, L., & Bauer, L. (1997). Quantitative electroencephalographic differences associated with alcohol, cocaine, heroin and dual-substance dependence. *Drug Alcohol Depend*, 46(1-2), 87-93.
- Coullaut-Valera, R., Arbaiza, I., Bajo, R., Arrue, R., Lopez, M. E., Coullaut-Valera, J., . . . Papo, D. (2014). Drug polyconsumption is associated with increased synchronization of brain electrical-activity at rest and in a counting task. *Int J Neural Syst*, 24(1), 1450005. doi: 10.1142/s0129065714500051
- Courtney, K. E., Ghahremani, D. G., & Ray, L. A. (2013). Fronto-striatal functional connectivity during response inhibition in alcohol dependence. *Addict Biol*, 18(3), 593-604. doi: 10.1111/adb.12013
- Courtney, K. E., & Polich, J. (2010). Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *Int J Environ Res Public Health*, 7(5), 2325-2336. doi: 10.3390/ijerph7052325
- Coutin-Churchman, P., Moreno, R., Anez, Y., & Vergara, F. (2006). Clinical correlates of quantitative EEG alterations in alcoholic patients. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 740-751. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.021
- Crespo-Garcia, M., Pinal, D., Cantero, J. L., Diaz, F., Zurrón, M., & Atienza, M. (2013). Working memory processes are mediated by local and long-range synchronization of alpha oscillations. *J Cogn Neurosci*, 25(8), 1343-1357. doi: 10.1162/jocn_a_00379
- Chanraud, S., Martelli, C., Delain, F., Kostogianni, N., Douaud, G., Aubin, H. J., . . . Martinot, J. L. (2007). Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology*, 32(2), 429-438. doi: 10.1038/sj.npp.1301219
- Chanraud, S., Pitel, A. L., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2011). Disruption of functional connectivity of the default-mode network in alcoholism. *Cereb Cortex*, 21(10), 2272-2281. doi: 10.1093/cercor/bhq297
- Chanraud, S., & Sullivan, E. V. (2014). Compensatory recruitment of neural resources in chronic alcoholism. *Handb Clin Neurol*, 125, 369-380. doi: 10.1016/b978-0-444-62619-6.00022-7
- Chatrian, G. E., Lettich, E., & Nelson, P. L. (1985). Ten Percent Electrode System for Topographic Studies of Spontaneous and Evoked EEG Activities. *American Journal of EEG Technology*, 25(2), 83-92. doi: 10.1080/00029238.1985.11080163
- de Bruin, E. A., Bijl, S., Stam, C. J., Bocker, K. B., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2004). Abnormal EEG synchronisation in heavily drinking students. *Clin Neurophysiol*, 115(9), 2048-2055. doi: 10.1016/j.clinph.2004.04.010
- de Bruin, E. A., Stam, C. J., Bijl, S., Verbaten, M. N., & Kenemans, J. L. (2006). Moderate-to-heavy alcohol intake is associated with differences in synchronization of brain activity during rest and mental rehearsal. *Int J Psychophysiol*, 60(3), 304-314. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.07.007
- Desmond, J. E., Chen, S. H., DeRosa, E., Pryor, M. R., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2003). Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 19(4), 1510-1520.
- DGPNSD. (2017). *Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España EDADES 2015-2016*. Madrid: Retrieved from http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm.
- DGPNSD. (2018). *La Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España, ESTUDES*. Madrid: Retrieved from http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm.
- Dick, D. M., Smith, G., Olausson, P., Mitchell, S. H., Leeman, R. F., O'Malley, S. S., & Sher, K. (2010). Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addict Biol*, 15(2), 217-226. doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00190.x
- Dickter, C. L., Forestell, C. A., Hammett, P. J., & Young, C. M. (2014). Relationship between alcohol dependence, escape drinking, and early neural attention to alcohol-related cues. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(9), 2031-2040. doi: 10.1007/s00213-013-3348-6

- Ding, J., Wang, L., & Yang, Y. (2016). The dynamic influence of emotional words on sentence comprehension: An ERP study. *Cogn Affect Behav Neurosci*. doi: 10.3758/s13415-016-0403-x
- Ding, L., & Yuan, H. (2013). Simultaneous EEG and MEG source reconstruction in sparse electromagnetic source imaging. *Hum Brain Mapp*, 34(4), 775-795. doi: 10.1002/hbm.21473
- Dodd, P. R., Beckmann, A. M., Davidson, M. S., & Wilce, P. A. (2000). Glutamate-mediated transmission, alcohol, and alcoholism. *Neurochem Int*, 37(5-6), 509-533.
- Dominguez-Centeno, I., Jurado-Barba, R., Sion, A., Martinez-Maldonado, A., Castillo-Parra, G., Lopez-Munoz, F., . . . I, M. G. (2018). P3 Component as a Potential Endophenotype for Control Inhibition in Offspring of Alcoholics. *Alcohol Alcohol*. doi: 10.1093/alcalc/agy051
- Dubarry, A. S., Badier, J. M., Trebuchon-Da Fonseca, A., Gavaret, M., Carron, R., Bartolomei, F., . . . Benar, C. G. (2014). Simultaneous recording of MEG, EEG and intracerebral EEG during visual stimulation: from feasibility to single-trial analysis. *Neuroimage*, 99, 548-558. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.055
- Eagle, D. M., Bari, A., & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)*, 199(3), 439-456. doi: 10.1007/s00213-008-1127-6
- Edenberg, H. J., Dick, D. M., Xuei, X., Tian, H., Almasy, L., Bauer, L. O., . . . Begleiter, H. (2004). Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am J Hum Genet*, 74(4), 705-714. doi: 10.1086/383283
- Ehlers, C. L., & Schuckit, M. A. (1990). EEG fast frequency activity in the sons of alcoholics. *Biol Psychiatry*, 27(6), 631-641.
- Ehlers, C. L., Wall, T. L., Garcia-Andrade, C., & Phillips, E. (2001). Visual P3 findings in Mission Indian youth: relationship to family history of alcohol dependence and behavioral problems. *Psychiatry Res*, 105(1-2), 67-78.
- Ehlers, C. L., Wills, D. N., & Havstad, J. (2012). Ethanol reduces the phase locking of neural activity in human and rodent brain. *Brain Res*, 1450, 67-79. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.039
- Endres, M. J., & Fein, G. (2013). Emotion-word processing difficulties in abstinent alcoholics with and without lifetime externalizing disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 37(5), 831-838. doi: 10.1111/acer.12026
- European Alcohol and Health Forum. (2011). *Alcohol, work and productivity. Scientific Opinion of the Science Group of the European Alcohol and Health Forum*. Brussels: Retrieved from http://ec.europa.eu/health/alcohol/docs/science_02_en.pdf.
- European Workplace Alcohol Project. (2012). *Evidence review alcohol and the workplace*. Barcelona.
- Everitt, B. J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J. W., & Robbins, T. W. (2008). Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1507), 3125-3135. doi: 10.1098/rstb.2008.0089
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*, 8(11), 1481-1489. doi: 10.1038/nrn1579
- Fein, G., & Andrew, C. (2011). Event-related potentials during visual target detection in treatment-naïve active alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 35(6), 1171-1179. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01450.x
- Fein, G., & Chang, M. (2006). Visual P300s in long-term abstinent chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 30(12), 2000-2007. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00246.x

- Fein, G., Torres, J., Price, L. J., & Di Sclafani, V. (2006). Cognitive performance in long-term abstinent alcoholic individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, 30(9), 1538-1544. doi: ACER185 [pii]
- 10.1111/j.1530-0277.2006.00185.x
- Fernandez-Serrano, M. J., Perez-Garcia, M., Perales, J. C., & Verdejo-Garcia, A. (2010). Prevalence of executive dysfunction in cocaine, heroin and alcohol users enrolled in therapeutic communities. *Eur J Pharmacol*, 626(1), 104-112. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.019
- Fernandez-Serrano, M. J., Perez-Garcia, M., Schmidt Rio-Valle, J., & Verdejo-Garcia, A. (2010). Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J Psychopharmacol*, 24(9), 1317-1332. doi: 10.1177/0269881109349841
- Fernandez, A., Hornero, R., Mayo, A., Poza, J., Gil-Gregorio, P., & Ortiz, T. (2006). MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*, 117(2), 306-314. doi: 10.1016/j.clinph.2005.10.017
- Field, M., & Cox, W. M. (2008). Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug Alcohol Depend*, 97(1-2), 1-20. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2008.03.030
- Field, M., Christiansen, P., Cole, J., & Goudie, A. (2007). Delay discounting and the alcohol Stroop in heavy drinking adolescents. *Addiction*, 102(4), 579-586. doi: ADD1743 [pii]
- 10.1111/j.1360-0443.2007.01743.x
- Field, M., Munafò, M. R., & Franken, I. H. (2009). A meta-analytic investigation of the relationship between attentional bias and subjective craving in substance abuse. *Psychol Bull*, 135(4), 589-607. doi: 10.1037/a0015843
- Field, M., Schoenmakers, T., & Wiers, R. W. (2008). Cognitive processes in alcohol binges: a review and research agenda. *Curr Drug Abuse Rev*, 1(3), 263-279.
- Field, M., Wiers, R. W., Christiansen, P., Fillmore, M. T., & Verster, J. C. (2010). Acute alcohol effects on inhibitory control and implicit cognition: implications for loss of control over drinking. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(8), 1346-1352. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01218.x
- Filbey, F. M., Claus, E., Audette, A. R., Niculescu, M., Banich, M. T., Tanabe, J., . . . Hutchison, K. E. (2008). Exposure to the taste of alcohol elicits activation of the mesocorticolimbic neurocircuitry. *Neuropsychopharmacology*, 33(6), 1391-1401. doi: 10.1038/sj.npp.1301513
- Fitzpatrick, L. E., & Crowe, S. F. (2013). Cognitive and emotional deficits in chronic alcoholics: a role for the cerebellum? *Cerebellum*, 12(4), 520-533. doi: 10.1007/s12311-013-0461-3
- Fornito, A., Zalesky, A., & Bullmore, E. T. (2016). *Fundamentals of Brain Network Analysis*. London, UK.
- Fox, A. M., Coltheart, M., Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, G. A. (2000). Dissociable cognitive impairments in problem drinkers. *Alcohol Alcohol*, 35(1), 52-54.
- Fox, E., Russo, R., Bowles, R., & Dutton, K. (2001). Do Threatening Stimuli Draw or Hold Visual Attention in Subclinical Anxiety? *J Exp Psychol Gen*, 130(4), 681-700.
- Franken, I. H. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(4), 563-579. doi: 10.1016/s0278-5846(03)00081-2
- Franken, I. H., Nijs, I. M., Muris, P., & Van Strien, J. W. (2007). Alcohol selectively reduces brain activity during the affective processing of negative information. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(6), 919-927. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00424.x
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *J Exp Psychol Gen*, 133(1), 101-135. doi: 10.1037/0096-3445.133.1.101

- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220-235. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.034
- Gan, G., Guevara, A., Marxen, M., Neumann, M., Junger, E., Kobiella, A., . . . Smolka, M. N. (2014). Alcohol-induced impairment of inhibitory control is linked to attenuated brain responses in right fronto-temporal cortex. *Biol Psychiatry*, 76(9), 698-707. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.12.017
- Garland, E. L., Boettiger, C. A., & Howard, M. O. (2011). Targeting cognitive-affective risk mechanisms in stress-precipitated alcohol dependence: an integrated, biopsychosocial model of automaticity, allostasis, and addiction. *Med Hypotheses*, 76(5), 745-754. doi: 10.1016/j.pbb.2013.10.009
- 10.1016/j.mehy.2011.02.014
- Gass, J. T., & Olive, M. F. (2008). Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol*, 75(1), 218-265. doi: 10.1016/j.bcp.2007.06.039
- George, M. S., Anton, R. F., Bloomer, C., Teneback, C., Drobles, D. J., Lorberbaum, J. P., . . . Vincent, D. J. (2001). Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry*, 58(4), 345-352.
- Gilman, J. M., Davis, M. B., & Hommer, D. W. (2010). Greater activation in left hemisphere language-related regions during simple judgment tasks among substance-dependent patients in treatment for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(2), 331-341. doi: 10.1111/j.1530-0277.2009.01095.x
- Gilmore, C. S., & Fein, G. (2012). Theta event-related synchronization is a biomarker for a morbid effect of alcoholism on the brain that may partially resolve with extended abstinence. *Brain Behav*, 2(6), 796-805. doi: 10.1002/brb3.95
- Golden, C. J. (1978). *A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, Illinois: Sroelting Co.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159(10), 1642-1652.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci*, 12(11), 652-669. doi: 10.1038/nrn3119
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *Biomed Eng Online*, 9, 45. doi: 10.1186/1475-925x-9-45
- Greenhouse, I., & Wessel, J. R. (2013). EEG signatures associated with stopping are sensitive to preparation. *Psychophysiology*, 50(9), 900-908. doi: 10.1111/psyp.12070
- Grusser, S. M., Wrase, J., Klein, S., Hermann, D., Smolka, M. N., Ruf, M., . . . Heinz, A. (2004). Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*, 175(3), 296-302. doi: 10.1007/s00213-004-1828-4
- Guntekin, B., Saatci, E., & Yener, G. (2008). Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res*, 1235, 109-116. doi: 10.1016/j.brainres.2008.06.028
- Hajcak, G., & Olvet, D. M. (2008). The persistence of attention to emotion: brain potentials during and after picture presentation. *Emotion*, 8(2), 250-255. doi: 10.1037/1528-3542.8.2.250
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32, 50-55.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 23, 56-62.
- Hansenne, M., Olin, C., Pinto, E., Pitchot, W., & Ansseau, M. (2003). Event-related potentials to emotional and neutral stimuli in alcoholism. *Neuropsychobiology*, 48(2), 77-81. doi: 10.1159/000072881
- Hauk, O., Coutout, C., Holden, A., & Chen, Y. (2012). The time-course of single-word reading: Evidence from fast behavioral and brain responses. *Neuroimage*, 60(2-2), 1462-1477. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.061

- Hauk, O., & Pulvermuller, F. (2004). Effects of word length and frequency on the human event-related potential. *Clin Neurophysiol*, 115(5), 1090-1103. doi: 10.1016/j.clinph.2003.12.020
- Hayes, V., Demirkol, A., Ridley, N., Withall, A., & Draper, B. (2016). Alcohol-related cognitive impairment: current trends and future perspectives. *Neurodegener Dis Manag*, 6(6), 509-523. doi: 10.2217/nmt-2016-0030
- Heinz, A., Beck, A., Grusser, S. M., Grace, A. A., & Wrase, J. (2009). Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol*, 14(1), 108-118. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00136.x
- Heinz, A., Beck, A., Wrase, J., Mohr, J., Obermayer, K., Gallinat, J., & Puls, I. (2009). Neurotransmitter systems in alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*, 42 Suppl 1, S95-S101. doi: 10.1055/s-0029-1214395
- Heinz, A., Siessmeier, T., Wrase, J., Hermann, D., Klein, S., Grusser, S. M., . . . Bartenstein, P. (2004). Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry*, 161(10), 1783-1789. doi: 10.1176/appi.ajp.161.10.1783
- Herrera-Diaz, A., Mendoza-Quinones, R., Melie-Garcia, L., Martinez-Montes, E., Sanabria-Diaz, G., Romero-Quintana, Y., . . . Caballero-Moreno, A. (2016). Functional Connectivity and Quantitative EEG in Women with Alcohol Use Disorders: A Resting-State Study. *Brain Topogr*, 29(3), 368-381. doi: 10.1007/s10548-015-0467-x
- Herrmann, C. S., Munk, M. H., & Engel, A. K. (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci*, 8(8), 347-355. doi: 10.1016/j.tics.2004.06.006
- Herrmann, M. J., Weijers, H. G., Wiesbeck, G. A., Aranda, D., Boning, J., & Fallgatter, A. J. (2000). Event-related potentials and cue-reactivity in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 24(11), 1724-1729.
- Herting, M. M., Fair, D., & Nagel, B. J. (2011). Altered fronto-cerebellar connectivity in alcohol-naïve youth with a family history of alcoholism. *Neuroimage*, 54(4), 2582-2589. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.030
- Holla, B., Panda, R., Venkatasubramanian, G., Biswal, B., Bharath, R. D., & Benegal, V. (2017). Disrupted resting brain graph measures in individuals at high risk for alcoholism. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 265, 54-64. doi: 10.1016/j.psychres.2017.05.002
- Hong, J. H., Ahn, M., Kim, K., & Jun, S. C. (2013). Localization of coherent sources by simultaneous MEG and EEG beamformer. *Med Biol Eng Comput*, 51(10), 1121-1135. doi: 10.1007/s11517-013-1092-z
- Hu, S., Ide, J. S., Zhang, S., Sinha, R., & Li, C. S. (2015). Conflict anticipation in alcohol dependence - A model-based fMRI study of stop signal task. *Neuroimage Clin*, 8, 39-50. doi: 10.1016/j.nicl.2015.03.008
- Huang, M. X., Huang, C. W., Robb, A., Angeles, A., Nichols, S. L., Baker, D. G., . . . Lee, R. R. (2014). MEG source imaging method using fast L1 minimum-norm and its applications to signals with brain noise and human resting-state source amplitude images. *Neuroimage*, 84, 585-604. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.022
- Huang, Y., Mohan, A., De Ridder, D., Sunaert, S., & Vanneste, S. (2018). The neural correlates of the unified percept of alcohol-related craving: a fMRI and EEG study. *Sci Rep*, 8(1), 923. doi: 10.1038/s41598-017-18471-y
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalley, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *Int J Psychophysiol*, 87(3), 217-233. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001
- Huster, R. J., Plis, S. M., Lavalley, C. F., Calhoun, V. D., & Herrmann, C. S. (2014). Functional and effective connectivity of stopping. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.034
- Ihssen, N., Cox, W. M., Wiggett, A., Fadardi, J. S., & Linden, D. E. (2011). Differentiating heavy from light drinkers by neural responses to visual alcohol cues and other motivational stimuli. *Cereb Cortex*, 21(6), 1408-1415. doi: 10.1093/cercor/bhq220

- Imbir, K. K., Spustek, T., & Zygierevicz, J. (2016). Effects of Valence and Origin of Emotions in Word Processing Evidenced by Event Related Potential Correlates in a Lexical Decision Task. *Front Psychol*, 7, 271. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00271
- Irwin, M., Miller, C., Gillin, J. C., Demodena, A., & Ehlers, C. L. (2000). Polysomnographic and spectral sleep EEG in primary alcoholics: an interaction between alcohol dependence and African-American ethnicity. *Alcohol Clin Exp Res*, 24(9), 1376-1384.
- Jakubczyk, A., Klimkiewicz, A., Topolewska-Wochowska, A., Serafin, P., Sadowska-Mazuryk, J., Pupek-Pyziol, J., . . . Wojnar, M. (2012). Relationships of impulsiveness and depressive symptoms in alcohol dependence. *J Affect Disord*, 136(3), 841-847. doi: 10.1016/j.jad.2011.09.028
- Jakubczyk, A., Klimkiewicz, A., Wnorowska, A., Mika, K., Bugaj, M., Podgorska, A., . . . Wojnar, M. (2013). Impulsivity, risky behaviors and accidents in alcohol-dependent patients. *Accid Anal Prev*, 51, 150-155. doi: 10.1016/j.aap.2012.11.013
- Jansen, J. M., van Holst, R. J., van den Brink, W., Veltman, D. J., Caan, M. W., & Goudriaan, A. E. (2015). Brain function during cognitive flexibility and white matter integrity in alcohol-dependent patients, problematic drinkers and healthy controls. *Addict Biol*, 20(5), 979-989. doi: 10.1111/adb.12199
- Jimenez, M., Graña, J., Montes, V., & Rubio, G. (2009). Alcohol craving based on three factors. *Eur Addict Res*, 15(3), 135-142.
- Jon Mohamadi, Y., Poudel, G., Innes, C., & Jones, R. D. (2012). Performance of beamformers on EEG source reconstruction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 2517-2521. doi: 10.1109/embc.2012.6346476
- Jones, A., & Field, M. (2015). Alcohol-related and negatively valenced cues increase motor and oculomotor disinhibition in social drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol*, 23(2), 122-129. doi: 10.1037/pha0000011
- Jurado-Barba, R., Martinez, A., Sion, A., Alvarez-Alonso, M. J., Robles, A., Quinto-Guillen, R., & Rubio, G. (2017). Development of a screening test for cognitive impairment in alcoholic population: TEDCA. *Actas Esp Psiquiatr*, 45(5), 201-217.
- Jurado-Barba, R., Martinez, A., Sion, A., Alvarez-Alonso, M. J., Robles, A., Quinto-Guillen, R., & Rubio, G. (2017). Development of a screening test for cognitive impairment in alcoholic population: TEDCA. *Actas Esp Psiquiatr*, 45(5), 201-217.
- Kahkonen, S. (2005). MEG and TMS combined with EEG for mapping alcohol effects. *Alcohol*, 37(3), 129-133. doi: 10.1016/j.alcohol.2006.03.003
- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 162(8), 1403-1413. doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1403
- Kamarajan, C., Pandey, A. K., Chorlian, D. B., Manz, N., Stimus, A. T., Anokhin, A. P., . . . Porjesz, B. (2015). Deficient Event-Related Theta Oscillations in Individuals at Risk for Alcoholism: A Study of Reward Processing and Impulsivity Features. *PLoS One*, 10(11), e0142659. doi: 10.1371/journal.pone.0142659
- PONE-D-15-27019 [pii]
- Kamarajan, C., Pandey, A. K., Chorlian, D. B., Manz, N., Stimus, A. T., Bauer, L. O., . . . Porjesz, B. (2015). Reward processing deficits and impulsivity in high-risk offspring of alcoholics: A study of event-related potentials during a monetary gambling task. *Int J Psychophysiol*, 98(2 Pt 1), 182-200. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.09.005
- S0167-8760(15)30030-1 [pii]
- Kamarajan, C., & Porjesz, B. (2015). Advances in Electrophysiological Research. *Alcohol Res*, 37(1), 53-87.
- Kamarajan, C., Porjesz, B., Jones, K. A., Choi, K., Chorlian, D. B., Padmanabhapillai, A., . . . Begleiter, H. (2005). Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biol Psychol*, 69(3), 353-373. doi: 10.1016/j.biopsycho.2004.08.004

- Kamarajan, C., Rangaswamy, M., Manz, N., Chorlian, D. B., Pandey, A. K., Roopesh, B. N., & Porjesz, B. (2012). Topography, power, and current source density of theta oscillations during reward processing as markers for alcohol dependence. *Hum Brain Mapp*, 33(5), 1019-1039. doi: 10.1002/hbm.21267
- Kaplan, R. F., Glueck, B. C., Hesselbrock, M. N., & Reed, H. B., Jr. (1985). Power and coherence analysis of the EEG in hospitalized alcoholics and nonalcoholic controls. *J Stud Alcohol*, 46(2), 122-127.
- Karriker-Jaffe, K. J., Greenfield, T. K., & Kaplan, L. M. (2017). Distress and alcohol-related harms from intimates, friends, and strangers. *J Subst Use*, 22(4), 434-441. doi: 10.1080/14659891.2016.1232761
- Kessler, R. C., & Merikangas, K. R. (2004). The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res*, 13(2), 60-68.
- Kim, H., Kim, Y. K., Gwak, A. R., Lim, J. A., Lee, J. Y., Jung, H. Y., . . . Choi, J. S. (2015). Resting-state regional homogeneity as a biological marker for patients with Internet gaming disorder: A comparison with patients with alcohol use disorder and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 60, 104-111. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.02.004
- Kim, S., Im, S., Lee, J., & Lee, S. G. (2017). Disrupted Control Network Connectivity in Abstinent Patients with Alcohol Dependence. *Psychiatry Investig*, 14(3), 325-332. doi: 10.4306/pi.2017.14.3.325
- Kissler, J., & Herbert, C. (2013). Emotion, Etmnooi, or Emitoon?--Faster lexical access to emotional than to neutral words during reading. *Biol Psychol*, 92(3), 464-479. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.09.004
- Kissler, J., & Koessler, S. (2011). Emotionally positive stimuli facilitate lexical decisions-an ERP study. *Biol Psychol*, 86(3), 254-264. doi: 10.1016/j.biopsycho.2010.12.006
- Knyazev, G. G., Levin, E. A., & Savostyanov, A. N. (2008). A failure to stop and attention fluctuations: an evoked oscillations study of the stop-signal paradigm. *Clin Neurophysiol*, 119(3), 556-567. doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.041
- Koob, G., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97-129. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00195-0
- Koob, G. F. (2013). Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. *Curr Opin Neurobiol*, 23(4), 559-563. doi: 10.1016/j.conb.2013.03.011
- Koob GF, L. M. M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278((5335)), 52-58.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. doi: 10.1038/npp.2009.110
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8
- Kousta, S. T., Vinson, D. P., & Vigliocco, G. (2009). Emotion words, regardless of polarity, have a processing advantage over neutral words. *Cognition*, 112(3), 473-481. doi: 10.1016/j.cognition.2009.06.007
- Krause, C. M., Aromaki, A., Sillanmaki, L., Astrom, T., Alanko, K., Salonen, E., & Peltola, O. (2002). Alcohol-induced alterations in ERD/ERS during an auditory memory task. *Alcohol*, 26(3), 145-153.
- Kreusch, F., Billieux, J., & Quertemont, E. (2017). Alcohol-cue exposure decreases response inhibition towards alcohol-related stimuli in detoxified alcohol-dependent patients. *Psychiatry Res*, 249, 232-239. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.019
- Kuceyeski, A., Meyerhoff, D. J., Durazzo, T. C., & Raj, A. (2013). Loss in connectivity among regions of the brain reward system in alcohol dependence. *Hum Brain Mapp*, 34(12), 3129-3142. doi: 10.1002/hbm.22132
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2011). Thirty years and counting: Finding meaning in the N400 component of the event related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol*, 62, 621-647. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.131123
- Lachaux, J. P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp*, 8, 194-208. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193

- Landa, N., Fernández-Montalvo, J., & Tirapu-Ustarroz, J. (2004). Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo: una revisión sobre la afectación de la memoria y las funciones ejecutivas. *Adicciones*, 16(1), 41-52.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1997). Motivated attention: affect, activation, and action. In Lang P. J., Simons R. F. & B. M. T. (Eds.), *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes* (pp. 97–135). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates
- Lappin, J. S., & Eriksen, C. W. (1966). Use of a delayed signal to stop a visual reaction-time response. *Journal of Experimental Psychology*, 72(6), 805-811. doi: 10.1037/h0021266
- Larsen, R. J., Mercer, K. A., Balota, D. A., & Strube, M. J. (2008). Not All Negative Words Slow Down Lexical Decision and Naming Speed: Importance of Word Arousal. *Emotion*, 8(4), 445–452.
- Laszlo, S., & Plaut, D. C. (2012). A neurally plausible parallel distributed processing model of event-related potential word reading data. *Brain Lang*, 120(3), 271-281. doi: 10.1016/j.bandl.2011.09.001
- Latora, V., & Marchiori, M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*, 87(19), 198701. doi: 10.1103/PhysRevLett.87.198701
- Le Berre, A. P., Fama, R., & Sullivan, E. V. (2017). Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *41*(8), 1432-1443. doi: 10.1111/acer.13431
- Le Berre, A. P., Pinon, K., Vabret, F., Pitel, A. L., Allain, P., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2010). Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(11), 1888-1898. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01277.x
- Li, C. S., Luo, X., Yan, P., Bergquist, K., & Sinha, R. (2009). Altered impulse control in alcohol dependence: neural measures of stop signal performance. *Alcohol Clin Exp Res*, 33(4), 740-750. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00891.x
- Lithari, C., Klados, M. A., Pappas, C., Albani, M., Kapoukranidou, D., Kovatsi, L., . . . Papadelis, C. L. (2012). Alcohol affects the brain's resting-state network in social drinkers. *PLoS One*, 7(10), e48641. doi: 10.1371/journal.pone.0048641
- Loeber, S., Croissant, B., Nakovics, H., Zimmer, A., Georgi, A., Klein, S., . . . Flor, H. (2007). The startle reflex in alcohol-dependent patients: changes after cognitive-behavioral therapy and predictive validity for drinking behavior. A pilot study. *Psychother Psychosom*, 76(6), 385-390. doi: 10.1159/000107567
- Loeber, S., Duka, T., Welzel Marquez, H., Nakovics, H., Heinz, A., Mann, K., & Flor, H. (2010). Effects of repeated withdrawal from alcohol on recovery of cognitive impairment under abstinence and rate of relapse. *Alcohol Alcohol*, 45(6), 541-547. doi: 10.1093/alcalc/agq065
- Logan D.G, Schachar R.J., & R., T. (1997). Impulsivity and inhibitory control. *Psychological science*, 8(1).
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 10(2), 276-291.
- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron*, 80(5), 1112-1128. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.017
- Lopez-Caneda, E., Cadaveira, F., Correias, A., Crego, A., Maestu, F., & Rodriguez Holguin, S. (2017). The Brain of Binge Drinkers at Rest: Alterations in Theta and Beta Oscillations in First-Year College Students with a Binge Drinking Pattern. *Front Behav Neurosci*, 11, 168. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00168
- Lovinger, D. M., Partridge, J. G., & Tang, K. C. (2003). Plastic control of striatal glutamatergic transmission by ensemble actions of several neurotransmitters and targets for drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci*, 1003, 226-240.

- Luck, S. J. (2005). *An Introduction to the Event-related Potential Technique*: MIT Press.
- Luijten, M., Machielsen, M. W., Veltman, D. J., Hester, R., de Haan, L., & Franken, I. H. (2014). Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry Neurosci*, 39(3), 149-169.
- Lusher, J., Chandler, C., & Ball, D. (2004). Alcohol dependence and the alcohol Stroop paradigm: evidence and issues. *Drug Alcohol Depend*, 75(3), 225-231. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2004.03.004
- Madden, D. J., Costello, M. C., Dennis, N. A., Davis, S. W., Shepler, A. M., Spaniol, J., . . . Cabeza, R. (2010). Adult age differences in functional connectivity during executive control. *Neuroimage*, 52(2), 643-657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.249
- Mahe, G., Zesiger, P., & Laganaro, M. (2015). Beyond the initial 140ms, lexical decision and reading aloud are different tasks: An ERP study with topographic analysis. *Neuroimage*, 122, 65-72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.080
- Makris, N., Oscar-Berman, M., Jaffin, S. K., Hodge, S. M., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., . . . Harris, G. J. (2008). Decreased volume of the brain reward system in alcoholism. *Biol Psychiatry*, 64(3), 192-202. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.018
- Marceau, E. M., Kelly, P. J., & Solowij, N. (2018). The relationship between executive functions and emotion regulation in females attending therapeutic community treatment for substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*, 182, 58-66. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.10.008
- Marin, M., Jurado, R., Ponce, G., Koenke, A., Martinez-Gras, I., Jimenez-Arriero, M. A., & Rubio, G. (2015). Startle-response based tasks and laboratory measures of impulsivity in abstinent alcoholic patients. *Alcohol Alcohol*, 50(3), 286-295. doi: 10.1093/alcalc/agn006
- Marinkovic, K., Rosen, B. Q., Cox, B., & Hagler, D. J., Jr. (2014). Spatio-temporal processing of words and nonwords: hemispheric laterality and acute alcohol intoxication. *Brain Res*, 1558, 18-32. doi: 10.1093/cercor/bhs190
- 10.1016/j.brainres.2014.02.030
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*, 164(1), 177-190. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.03.024
- Marlatt, G. A., & Gordon, J. R. (1985). *Relapse prevention : maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. New York: Guilford Press.
- Martin-Loeches, M., Fernandez, A., Schacht, A., Sommer, W., Casado, P., Jimenez-Ortega, L., & Fondevila, S. (2012). The influence of emotional words on sentence processing: electrophysiological and behavioral evidence. *Neuropsychologia*, 50(14), 3262-3272. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.010
- Martín-Loeches, M., & Garrido, M. M. L. (2001). *Qué es la actividad cerebral: técnicas para su estudio*: Biblioteca Nueva.
- Maurage, P., Joassin, F., Speth, A., Modave, J., Philippot, P., & Campanella, S. (2012). Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern. *Clin Neurophysiol*, 123(5), 892-901. doi: 10.1016/j.clinph.2011.09.018
- Mendez-Bertolo, C., Pozo, M. A., & Hinojosa, J. A. (2011). Early effects of emotion on word immediate repetition priming: electrophysiological and source localization evidence. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 11(4), 652-665. doi: 10.3758/s13415-011-0059-5
- Michael, A., Mirza, K. A., Mukundan, C. R., & Channabasavanna, S. M. (1993). Interhemispheric electroencephalographic coherence as a biological marker in alcoholism. *Acta Psychiatr Scand*, 87(3), 213-217.
- Miller, M. A., & Fillmore, M. T. (2013). Can the use of multiple stop signals reduce the disinhibiting effects of alcohol? *Alcohol Clin Exp Res*, 37(11), 1947-1953. doi: 10.1111/acer.12166

- Miller, W. R., & Hester, R. K. (1986). The effectiveness of alcoholism treatment: What research reveals *Treating addictive behaviors: Processes of change*. (pp. 121-174). New York, NY, US: Plenum Press.
- Minnix, J. A., Versace, F., Robinson, J. D., Lam, C. Y., Engelmann, J. M., Cui, Y., . . . Cinciripini, P. M. (2013). The late positive potential (LPP) in response to varying types of emotional and cigarette stimuli in smokers: a content comparison. *Int J Psychophysiol*, 89(1), 18-25. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.04.019
- Molnar, M., Boha, R., Czigler, B., Gaal, Z. A., Benyovszky, M., Rona, K., & Klausz, G. (2009). The acute effect of low-dose alcohol on working memory during mental arithmetic: II. Changes of nonlinear and linear EEG-complexity in the theta band, heart rate and electrodermal activity. *Int J Psychophysiol*, 73(2), 138-142. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.02.007
- Montes, V., Urosa, B., Rubio, G., & Poyo, F. (2006). Validación de la Escala sobre el Deseo de Beber - EDB. *Clínica y Salud*, 17, 203-223.
- Morris, L. S., Kundu, P., Baek, K., Irvine, M. A., Mechelmans, D. J., Wood, J., . . . Voon, V. (2016). Jumping the Gun: Mapping Neural Correlates of Waiting Impulsivity and Relevance Across Alcohol Misuse. *Biol Psychiatry*, 79(6), 499-507. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.06.009
- Moselhy, H. F., Georgiou, G., & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol Alcohol*, 36(5), 357-368.
- Muller-Oehring, E. M., Jung, Y. C., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., & Schulte, T. (2015). The Resting Brain of Alcoholics. *Cereb Cortex*, 25(11), 4155-4168. doi: 10.1093/cercor/bhu134
- Myrick, H., Anton, R. F., Li, X., Henderson, S., Drobos, D., Voronin, K., & George, M. S. (2004). Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology*, 29(2), 393-402. doi: 10.1038/sj.npp.1300295
- Naim-Feil, J., Bradshaw, J. L., Rogasch, N. C., Daskalakis, Z. J., Sheppard, D. M., Lubman, D. I., & Fitzgerald, P. B. (2015). Cortical inhibition within motor and frontal regions in alcohol dependence post-detoxification: A pilot TMS-EEG study. *World J Biol Psychiatry*, 1-10.
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*, 8(11), 1445-1449. doi: 10.1038/nn1578
- Nevo, I., & Hamon, M. (1995). Neurotransmitter and neuromodulatory mechanisms involved in alcohol abuse and alcoholism. *Neurochem Int*, 26(4), 305-336; discussion 337-342.
- Newman, J. P., Widom, C. S., & Nathan, S. (1985). Passive avoidance in syndromes of disinhibition: psychopathy and extraversion. *J Pers Soc Psychol*, 48(5), 1316-1327.
- Nigg, J. T., Wong, M. M., Martel, M. M., Jester, J. M., Puttler, L. I., Glass, J. M., . . . Zucker, R. A. (2006). Poor response inhibition as a predictor of problem drinking and illicit drug use in adolescents at risk for alcoholism and other substance use disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45(4), 468-475. doi: 10.1097/01.chi.0000199028.76452.a9
- Nikulin, V. V., Nikulina, A. V., Yamashita, H., Rossi, E. M., & Kahkonen, S. (2005). Effects of alcohol on spontaneous neuronal oscillations: a combined magnetoencephalography and electroencephalography study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(5), 687-693. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.04.014
- Niso, G., Bruna, R., Pereda, E., Gutierrez, R., Bajo, R., Maestu, F., & del-Pozo, F. (2013). HERMES: towards an integrated toolbox to characterize functional and effective brain connectivity. *Neuroinformatics*, 11(4), 405-434. doi: 10.1007/s12021-013-9186-1
- Nixon, S. J., Tivis, R., Ceballos, N., Varner, J. L., & Rohrbaugh, J. (2002). Neurophysiological efficiency in male and female alcoholics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26(5), 919-927.
- Noel, X., Van der Linden, M., Brevers, D., Campanella, S., Hanak, C., Kornreich, C., & Verbanck, P. (2012). The contribution of executive functions deficits to impaired episodic memory in individuals with alcoholism. *Psychiatry Res*, 198(1), 116-122. doi: 10.1016/j.psychres.2011.10.007

- Noel, X., Van der Linden, M., Brevers, D., Campanella, S., Verbanck, P., Hanak, C., . . . Verbruggen, F. (2013). Separating intentional inhibition of prepotent responses and resistance to proactive interference in alcohol-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend*, 128(3), 200-205. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.08.021
- Noel, X., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Bechara, A., Dan, B., Hanak, C., & Verbanck, P. (2007). Alcohol cues increase cognitive impulsivity in individuals with alcoholism. *Psychopharmacology (Berl)*, 192(2), 291-298. doi: 10.1007/s00213-006-0695-6
- Noel, X., Van der Linden, M., d'Acremont, M., Colmant, M., Hanak, C., Pelc, I., . . . Bechara, A. (2005). Cognitive biases toward alcohol-related words and executive deficits in polysubstance abusers with alcoholism. *Addiction*, 100(9), 1302-1309. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01125.x
- Nutt, D. J., King, L. A., & Phillips, L. D. (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*, 376(9752), 1558-1565. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6
- O'Brien, C. P., Childress, A. R., Ehrman, R., & Robbins, S. J. (1998). Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? *J Psychopharmacol*, 12(1), 15-22.
- Oddy, B. W., & Barry, R. J. (2009). The relationship of N2 and P3 to inhibitory processing of social drinkers in a Go/NoGo task. *Int J Psychophysiol*, 72(3), 323-330. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2009.02.002
- OEDT. (2011). *Encuesta 2007-2008 sobre consumo de sustancias psicoactivas en el ámbito laboral en España*. Madrid.
- OHBA Analysis Group. (2018). OSL. A set of Matlab tools and scripts for running M/EEG analyses on CTF and Elekta Neuromag data. from <https://ohba-analysis.github.io/osl-docs/>
- Ojesjo, L. (2000). The recovery from alcohol problems over the life course: the Lundby longitudinal study, Sweden. *Alcohol*, 22(1), 1-5.
- Olney, J. J., Warlow, S. M., Naffziger, E. E., & Berridge, K. C. (2018). Current perspectives on incentive salience and applications to clinical disorders. *Curr Opin Behav Sci*, 22, 59-69. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.01.007
- OMS. (1992). *Décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripción clínica y pautas para el diagnóstico*. Madrid: Meditor.
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J. M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*, 2011, 156869. doi: 10.1155/2011/156869
- Oquendo, M., Baca-García, E., Graver, R., Morales, M., Montalvan, V., & Mann, J. (2001). Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *European journal of psychiatry*, 15(3), 147-155.
- Oscar-Berman, M., Valmas, M., Sawyer, K., Mosher Ruiz, S., Luhar, R., & Gravitz, Z. (2014). Profiles of Impaired, Spared, and Recovered Neuropsychological Processes in Alcoholism. *Handb Clin Neurol*, 125, 183-210.
- Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Kirkley, S. M., Gansler, D. A., Merritt, D., & Couture, A. (2009). Frontal brain dysfunction in alcoholism with and without antisocial personality disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5, 309-326.
- Oscar-Berman, M., Valmas, M. M., Sawyer, K. S., Ruiz, S. M., Luhar, R. B., & Gravitz, Z. R. (2014). Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism. *Handb Clin Neurol*, 125, 183-210. doi: 10.1016/b978-0-444-62619-6.00012-4
- Padmanabhapillai, A., Porjesz, B., Ranganathan, M., Jones, K. A., Chorlian, D. B., Tang, Y., . . . Begleiter, H. (2006). Suppression of early evoked gamma band response in male alcoholics during a visual oddball task. *Int J Psychophysiol*, 60(1), 15-26. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.03.026
- Padmanabhapillai, A., Tang, Y., Ranganathan, M., Rangaswamy, M., Jones, K. A., Chorlian, D. B., . . . Porjesz, B. (2006). Evoked gamma band response in male adolescent subjects at high risk for alcoholism during a visual oddball task. *Int J Psychophysiol*, 62(2), 262-271. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.05.012

- Palazova, M., Mantwill, K., Sommer, W., & Schacht, A. (2011). Are effects of emotion in single words non-lexical? Evidence from event-related brain potentials. *Neuropsychologia*, 49(9), 2766-2775. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.005
- Palazova, M., Sommer, W., & Schacht, A. (2013). Interplay of emotional valence and concreteness in word processing: an event-related potential study with verbs. *Brain Lang*, 125(3), 264-271. doi: 10.1016/j.bandl.2013.02.008
- Pandey, A. K., Kamarajan, C., Tang, Y., Chorlian, D. B., Roopesh, B. N., Manz, N., . . . Porjesz, B. (2012). Neurocognitive deficits in male alcoholics: an ERP/sLORETA analysis of the N2 component in an equal probability Go/NoGo task. *Biol Psychol*, 89(1), 170-182. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.10.009
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., Bongers, P., Beunen, S., & Jansen, A. (2013). Higher levels of trait impulsiveness and a less effective response inhibition are linked to more intense cue-elicited craving for alcohol in alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 228(4), 641-649. doi: 10.1007/s00213-013-3063-3
- Papachristou, H., Nederkoorn, C., Havermans, R., van der Horst, M., & Jansen, A. (2012). Can't stop the craving: the effect of impulsivity on cue-elicited craving for alcohol in heavy and light social drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, 219(2), 511-518. doi: 10.1007/s00213-011-2240-5
- Park, S. Q., Kahnt, T., Beck, A., Cohen, M. X., Dolan, R. J., Wrase, J., & Heinz, A. (2010). Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence. *J Neurosci*, 30(22), 7749-7753. doi: 10.1523/jneurosci.5587-09.2010
- Parsons, O. A., & Nixon, S. J. (1993). Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin*, 11(1), 205-218.
- Pastor, M. C., Bradley, M. M., Low, A., Versace, F., Molto, J., & Lang, P. J. (2008). Affective picture perception: emotion, context, and the late positive potential. *Brain Res*, 1189, 145-151. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.072
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez De León, J. M., Verdejo-García, A., Llanero-Luque, M., & Ambrosio-Flores, E. (2011). *Neurociencia y Adicción*.
- Pereda, E., Quiroga, R. Q., & Bhattacharya, J. (2005). Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol*, 77(1-2), 1-37. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.10.003
- Pereña, J., Seisdedos, N., Corral, S., Arribas, D., Santamaria, P., & Sueiro, M. (2004a). *Escala de Memoria de Wechsler-III*.
- Pereña, J., Seisdedos, N., Corral, S., Arribas, D., Santamaria, P., & Sueiro, M. (2004b). *Escala de Memoria de Wechsler-III, Manual Técnico*.
- Petit, G., Kornreich, C., Noel, X., Verbanck, P., & Campanella, S. (2012). Alcohol-related context modulates performance of social drinkers in a visual Go/No-Go task: a preliminary assessment of event-related potentials. *PLoS One*, 7(5), e37466. doi: 10.1371/journal.pone.0037466
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2006). Dymorphology and microstructural degradation of the corpus callosum: Interaction of age and alcoholism. *Neurobiol Aging*, 27(7), 994-1009. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.007
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Shear, P. K., Rosenbloom, M. J., & Lim, K. O. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 19(5), 1177-1191.
- Pitel, A. L., Beaunieux, H., Witkowski, T., Vabret, F., Guillery-Girard, B., Quinette, P., . . . Eustache, F. (2007). Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res*, 31(7), 1169-1178. doi: 10.1111/j.1530-0277.2007.00418.x
- Pitel, A. L., Rivier, J., Beaunieux, H., Vabret, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcohol Clin Exp Res*, 33(3), 490-498. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00859.x
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, 118(10), 2128-2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019

- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*, 60(2), 172-185. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012
- Porjesz, B., Begleiter, H., Wang, K., Almasy, L., Chorlian, D. B., Stimus, A. T., . . . Reich, T. (2002). Linkage and linkage disequilibrium mapping of ERP and EEG phenotypes. *Biol Psychol*, 61(1-2), 229-248. doi: S0301051102000601 [pii]
- Porjesz, B., & Rangaswamy, M. (2007). Neurophysiological endophenotypes, CNS disinhibition, and risk for alcohol dependence and related disorders. *ScientificWorldJournal*, 7, 131-141. doi: 10.1100/tsw.2007.203
- Poza, J., Hornero, R., Abasolo, D., Fernandez, A., & Garcia, M. (2007). Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Med Eng Phys*, 29(10), 1073-1083. doi: 10.1016/j.medengphy.2006.11.006
- Proverbio, A. M., Vecchi, L., & Zani, A. (2004). From orthography to phonetics: ERP measures of grapheme-to-phoneme conversion mechanisms in reading. *J Cogn Neurosci*, 16(2), 301-317. doi: 10.1162/089892904322984580
- Pulido, J., Indave-Ruiz, B. I., Colell-Ortega, E., Ruiz-Garcia, M., Bartroli, M., & Barrio, G. (2014). [Population-based studies on alcohol-related harm in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*, 88(4), 493-513. doi: 10.4321/S1135-57272014000400005
- Rabovsky, M., Sommer, W., & Abdel Rahman, R. (2012). The time course of semantic richness effects in visual word recognition. *Front Hum Neurosci*, 6, 11. doi: 10.3389/fnhum.2012.00011
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain Connect*, 1(1), 3-12. doi: 10.1089/brain.2011.0019
- Rando, K., Hong, K. I., Bhagwagar, Z., Li, C. S., Bergquist, K., Guarnaccia, J., & Sinha, R. (2011). Association of frontal and posterior cortical gray matter volume with time to alcohol relapse: a prospective study. *Am J Psychiatry*, 168(2), 183-192. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10020233
- Rangaswamy, M., & Porjesz, B. (2014). Understanding alcohol use disorders with neuroelectrophysiology. *Handb Clin Neurol*, 125, 383-414.
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Choi, K., Jones, K. A., Wang, K., . . . Begleiter, H. (2003). Theta power in the EEG of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 27(4), 607-615. doi: 10.1097/01.ALC.0000060523.95470.8F
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Wang, K., Jones, K. A., Bauer, L. O., . . . Begleiter, H. (2002). Beta power in the EEG of alcoholics. *Biol Psychiatry*, 52(8), 831-842.
- Rangaswamy, M., Porjesz, B., Chorlian, D. B., Wang, K., Jones, K. A., Kuperman, S., . . . Begleiter, H. (2004). Resting EEG in offspring of male alcoholics: beta frequencies. *Int J Psychophysiol*, 51(3), 239-251. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2003.09.003
- Ratti, M. T., Soragna, D., Sibilla, L., Giardini, A., Albergati, A., Savoldi, F., & Bo, P. (1999). Cognitive impairment and cerebral atrophy in "heavy drinkers". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 23(2), 243-258. doi: https://doi.org/10.1016/S0278-5846(98)00103-1
- Recio, G., Conrad, M., Hansen, L. B., & Jacobs, A. M. (2014). On pleasure and thrill: the interplay between arousal and valence during visual word recognition. *Brain Lang*, 134, 34-43. doi: 10.1016/j.bandl.2014.03.009
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*, 264(19), 2511-2518.
- Reid, M. S., Flammino, F., Starosta, A., Palamar, J., & Franck, J. (2006). Physiological and subjective responding to alcohol cue exposure in alcoholics and control subjects: evidence for appetitive responding. *J Neural Transm*, 113(10), 1519-1535. doi: 10.1007/s00702-005-0439-5
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 18(3), 247-291.
- Rodriguez-Jimenez, R., Avila, C., Jimenez-Arriero, M. A., Ponce, G., Monasor, R., Jimenez, M., . . . Palomo, T. (2006). Impulsivity and sustained attention in pathological

- gamblers: influence of childhood ADHD history. *J Gambl Stud*, 22(4), 451-461. doi: 10.1007/s10899-006-9028-2
- Ronnqvist, K. C., McAllister, C. J., Woodhall, G. L., Stanford, I. M., & Hall, S. D. (2013). A multimodal perspective on the composition of cortical oscillations. *Front Hum Neurosci*, 7, 132. doi: 10.3389/fnhum.2013.00132
- Roopesh, B. N., Rangaswamy, M., Kamarajan, C., Chorlian, D. B., Pandey, A. K., & Porjesz, B. (2010). Reduced resource optimization in male alcoholics: N400 in a lexical decision paradigm. *Alcohol Clin Exp Res*, 34(11), 1905-1914. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01279.x
- ACER1279 [pii]
- Rosen, B. Q., O'Hara, R., Kovacevic, S., Schulman, A., Padovan, N., & Marinkovic, K. (2014). Oscillatory spatial profile of alcohol's effects on the resting state: anatomically-constrained MEG. *Alcohol*, 48(2), 89-97. doi: 10.1093/cercor/bhv171
- 10.1016/j.alcohol.2013.12.004
- Rosenblum, M., Pikovsky, A., & Kurths. (2001). Chapter 9 Phase synchronization: From theory to data analysis. *Handbook of Biological Physics*, 4, 279 - 321. doi: https://doi.org/10.1016/S1383-8121(01)80012-9
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Rubio, G., Borrell, J., Jimenez, M., Jurado, R., Grusser, S. M., & Heinz, A. (2013). Variables involved in the cue modulation of the startle reflex in alcohol-dependent patients. *Addict Biol*, 18(1), 170-180. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00371.x
- Rubio, G., Jimenez, M., Rodriguez-Jimenez, R., Martinez, I., Avila, C., Ferre, F., . . . Palomo, T. (2008). The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res*, 32(9), 1681-1687. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00746.x
- Rubio, G., & López, M. (1999). Validación del cuestionario sobre los componentes obsesivo-compulsivo de bebida en alcohólicos españoles. *Adicciones*, 11(1), 7-15.
- Rubio, G., Urosa, B., & Santo Domingo, J. (1998). Validación de la escala de la intensidad de la dependencia alcohólica. *Psiquiatría Biológica*, 5(Supl.1), 44-47.
- Rupp, C. I., Beck, J. K., Heinz, A., Kemmler, G., Manz, S., Tempel, K., & Fleischhacker, W. W. (2016). Impulsivity and Alcohol Dependence Treatment Completion: Is There a Neurocognitive Risk Factor at Treatment Entry? *Alcohol Clin Exp Res*, 40(1), 152-160. doi: 10.1111/acer.12924
- Sachdeva, A., Chandra, M., Choudhary, M., Dayal, P., & Anand, K. S. (2016). Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *Int J High Risk Behav Addict*, 5(3), e27976. doi: 10.5812/ijhrba.27976
- Sadaghiani, S., Scheeringa, R., Lehongre, K., Morillon, B., Giraud, A. L., D'Esposito, M., & Kleinschmidt, A. (2012). alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *J Neurosci*, 32(41), 14305-14310. doi: 10.1523/jneurosci.1358-12.2012
- Santos-Rigoni, M., Quarti-Irigaray, T., Feliz-Duarte de Morales, J., Ferrao, Y., & da Silva-Oliveira, M. (2014). Desempeño neuropsicológico y características sociodemográficas en pacientes alcohólicos en tratamiento. *Adicciones*, 26(3), 221-229.
- Sanz-Martin, A., Guevara, M. A., Amezcua, C., Santana, G., & Hernandez-Gonzalez, M. (2011). Effects of red wine on the electrical activity and functional coupling between prefrontal-parietal cortices in young men. *Appetite*, 57(1), 84-93. doi: 10.1016/j.appet.2011.04.004
- Sarasa-Renedo, A., Sordo, L., Molist, G., Hoyos, J., Guitart, A. M., & Barrio, G. (2014). [Health and social harm related alcohol]. *Rev Esp Salud Publica*, 88(4), 469-491. doi: 10.4321/S1135-57272014000400004

- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., & Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(7), 1015-1022. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.006
- Schachar, R., Logan, G. D., Robaey, P., Chen, S., Ickowicz, A., & Barr, C. (2007). Restraint and cancellation: multiple inhibition deficits in attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 35(2), 229-238. doi: 10.1007/s10802-006-9075-2
- Schulte, T., Muller-Oehring, E. M., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2012). Synchrony of corticostriatal-midbrain activation enables normal inhibitory control and conflict processing in recovering alcoholic men. *Biol Psychiatry*, 71(3), 269-278. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.022
- Schulte, T., Oberlin, B. G., Kareken, D. A., Marinkovic, K., Muller-Oehring, E. M., Meyerhoff, D. J., & Tapert, S. (2012). How acute and chronic alcohol consumption affects brain networks: insights from multimodal neuroimaging. *Alcohol Clin Exp Res*, 36(12), 2017-2027. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01831.x
- Schupp, H. T., Schmalzle, R., Flaisch, T., Weiike, A. I., & Hamm, A. O. (2012). Affective picture processing as a function of preceding picture valence: an ERP analysis. *Biol Psychol*, 91(1), 81-87. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.04.006
- Sebold, M., Nebe, S., Garbusow, M., Guggenmos, M., Schad, D. J., Beck, A., . . . Heinz, A. (2017). When Habits Are Dangerous: Alcohol Expectancies and Habitual Decision Making Predict Relapse in Alcohol Dependence. *Biol Psychiatry*, 82(11), 847-856. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.04.019
- Seigneurie, A. S., Guerin Langlois, C., & Limosin, F. (2013). [Cognitive vulnerability to alcohol dependence: related neuroanatomic endophenotypes]. *Encephale*, 39(5), 320-325. doi: 10.1016/j.encep.2012.11.007
- Seo, D., Lacadie, C. M., Tuit, K., Hong, K. I., Constable, R. T., & Sinha, R. (2013). Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk. *JAMA Psychiatry*, 70(7), 727-739. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.762
- Seo, D., & Sinha, R. (2014). The neurobiology of alcohol craving and relapse. *Handb Clin Neurol*, 125, 355-368. doi: 10.1016/b978-0-444-62619-6.00021-5
- Shin, E., Hopfinger, J. B., Lust, S. A., Henry, E. A., & Bartholow, B. D. (2010). Electrophysiological evidence of alcohol-related attentional bias in social drinkers low in alcohol sensitivity. *Psychol Addict Behav*, 24(3), 508-515. doi: 10.1037/a0019663
- Shokri-Kojori, E., Tomasi, D., Wiers, C. E., Wang, G. J., & Volkow, N. D. (2017). Alcohol affects brain functional connectivity and its coupling with behavior: greater effects in male heavy drinkers. *Mol Psychiatry*, 22(8), 1185-1195. doi: 10.1038/mp.2016.25
- Sinha, R. (2013). The clinical neurobiology of drug craving. *Curr Opin Neurobiol*, 23(4), 649-654. doi: 10.1016/j.conb.2013.05.001
- Sion, A., Jurado-Barba, R., Alonso, M. J., & Rubio-Valladolid, G. (2017). Inhibitory capacity assessment in alcohol dependent patients: translation from a modified stop signal task. *Actas Esp Psiquiatr*, 45(1), 21-31.
- Sjoerds, Z., de Wit, S., van den Brink, W., Robbins, T. W., Beekman, A. T., Penninx, B. W., & Veltman, D. J. (2013). Behavioral and neuroimaging evidence for overreliance on habit learning in alcohol-dependent patients. *Transl Psychiatry*, 3, e337. doi: 10.1038/tp.2013.107
- Sjoerds, Z., Stufflebeam, S. M., Veltman, D. J., Van den Brink, W., Penninx, B. W., & Douw, L. (2017). Loss of brain graph network efficiency in alcohol dependence. *Addict Biol*, 22(2), 523-534. doi: 10.1111/adb.12346
- Sjoerds, Z., van den Brink, W., Beekman, A. T., Penninx, B. W., & Veltman, D. J. (2014). Response inhibition in alcohol-dependent patients and patients with depression/anxiety: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med*, 44(8), 1713-1725. doi: 10.1017/s0033291713002274
- Smith, J. L., Mattick, R. P., Jamadar, S. D., & Iredale, J. M. (2014). Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*, 145, 1-33. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.08.009

- Smith, J. L., Mattick, R. P., & Sufani, C. (2017). Error detection and behavioural inhibition in young heavy drinkers. *Drug Alcohol Depend*, 171, 20-30. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.016
- Socidrogalcohol. (2013). *Alcoholismo. Guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol. 3a edición* (Saned Ed.). Madrid.
- Solomon, R. L., & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev*, 81(2), 119-145.
- Spagnoli, F., Cerini, R., Cardobi, N., Barillari, M., Manganotti, P., Storti, S., & Mucelli, R. P. (2013). Brain modifications after acute alcohol consumption analyzed by resting state fMRI. *Magn Reson Imaging*, 31(8), 1325-1330. doi: 10.1016/j.mri.2013.04.007
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp*, 28(11), 1178-1193. doi: 10.1002/hbm.20346
- Stavro, K., Pelletier, J., & Potvin, S. (2013). Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis. *Addict Biol*, 18(2), 203-213. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x
- Stockwell, T., Sitharthan, T., McGrath, D., & Lang, E. (1994). The measurement of alcohol dependence and impaired control in community samples. *Addiction*, 89(2), 167-174.
- Stormark, K. M., Laberg, J. C., Nordby, H., & Hugdahl, K. (2000). Alcoholics' selective attention to alcohol stimuli: automated processing? *J Stud Alcohol*, 61(1), 18-23.
- Stuellein, N., Radach, R. R., Jacobs, A. M., & Hofmann, M. J. (2016). No one way ticket from orthography to semantics in recognition memory: N400 and P200 effects of associations. *Brain Res*. doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.029
- Sui, J., Huster, R., Yu, Q., Segall, J. M., & Calhoun, V. D. (2013). Function-structure associations of the brain: Evidence from multimodal connectivity and covariance studies. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.044
- Sullivan, E. V. (2017). Contributions to Understanding the Neuropsychology of Alcoholism: An INS Legacy. *J Int Neuropsychol Soc*, 23(9-10), 843-859. doi: 10.1017/s1355617717000674
- Sullivan, E. V., Fama, R., Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology*, 16(1), 74-83.
- Sullivan, E. V., Muller-Oehring, E., Pitel, A. L., Chanraud, S., Shankaranarayanan, A., Alsop, D. C., . . . Pfefferbaum, A. (2013). A selective insular perfusion deficit contributes to compromised salience network connectivity in recovering alcoholic men. *Biol Psychiatry*, 74(7), 547-555. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.02.026
- Sullivan, J. T., Sykora, K., Schneiderman, J., Naranjo, C. A., & Sellers, E. M. (1989). Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*, 84(11), 1353-1357.
- Taler, V., Kousaie, S., & Lopez Zunini, R. (2013). ERP measures of semantic richness: the case of multiple senses. *Front Hum Neurosci*, 7, 5. doi: 10.3389/fnhum.2013.00005
- Tanabe, J., Tregellas, J. R., Dalwani, M., Thompson, L., Owens, E., Crowley, T., & Banich, M. (2009). Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biol Psychiatry*, 65(2), 160-164. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.030
- Taulu, S., & Simola, J. (2006). Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements. *Phys Med Biol*, 51(7), 1759-1768. doi: 10.1088/0031-9155/51/7/008
- Taylor, E. M., Murphy, A., Boyapati, V., Ersche, K. D., Flechais, R., Kuchibatla, S., . . . Elliott, R. (2016). Impulsivity in abstinent alcohol and polydrug dependence: a multidimensional approach. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(8), 1487-1499. doi: 10.1007/s00213-016-4245-6
- Tcheslavski, G. V., & Gonen, F. F. (2012). Alcoholism-related alterations in spectrum, coherence, and phase synchrony of topical electroencephalogram. *Comput Biol Med*, 42(4), 394-401. doi: 10.1016/j.compbiomed.2011.12.006

- TEA. (2010). *Stroop. Test de Colores y Palabras*. Madrid: Publicaciones de Psicología Aplicada.
- Tiffany, S., & Drobles, D. (1990). Imagery and smokin urges: the manipulation of affective content. *Vet Parasitol*.
- Tomasi, D., Ernst, T., Caparelli, E., & Chang, L. (2006). Common deactivation patterns during working memory and visual attention tasks: An intra-subject fMRI study at 4 Tesla. *Hum Brain Mapp*, 27(8), 694-705. doi: 10.1002/hbm.20211
- Tomasi, D., Shokri-Kojori, E., & Volkow, N. D. (2016a). High-Resolution Functional Connectivity Density: Hub Locations, Sensitivity, Specificity, Reproducibility, and Reliability. *Cereb Cortex*, 26(7), 3249-3259. doi: 10.1093/cercor/bhv171
- Tomasi, D., Shokri-Kojori, E., & Volkow, N. D. (2016b). Temporal Changes in Local Functional Connectivity Density Reflect the Temporal Variability of the Amplitude of Low Frequency Fluctuations in Gray Matter. *PLoS One*, 11(4), e0154407. doi: 10.1371/journal.pone.0154407
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2011). Functional connectivity hubs in the human brain. *Neuroimage*, 57(3), 908-917. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.02.026
- 10.1016/j.neuroimage.2011.05.024
- Tonner, P. H., & Bein, B. (2006). Classic electroencephalographic parameters: median frequency, spectral edge frequency etc. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20(1), 147-159.
- Tononi, G., Sporns, O., & Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(11), 5033-5037.
- Torrado-Carvajal, A., Herraiz, J. L., Alcain, E., Montemayor, A. S., Garcia-Canamaque, L., Hernandez-Tamames, J. A., . . . Malpica, N. (2016). Fast Patch-Based Pseudo-CT Synthesis from T1-Weighted MR Images for PET/MR Attenuation Correction in Brain Studies. *J Nucl Med*, 57(1), 136-143. doi: 10.2967/jnumed.115.156299
- Trauer, S. M., Kotz, S. A., & Muller, M. M. (2015). Emotional words facilitate lexical but not early visual processing. *BMC Neurosci*, 16, 89. doi: 10.1186/s12868-015-0225-8
- Tu, X., Wang, J., Liu, X., & Zheng, J. (2018). Aberrant regional brain activities in alcohol dependence: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 847-853. doi: 10.2147/NDT.S158221
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., . . . Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1), 273-289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978
- Uekermann, J., Channon, S., Winkel, K., Schlebusch, P., & Daum, I. (2007). Theory of mind, humour processing and executive functioning in alcoholism. *Addiction*, 102(2), 232-240. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01656.x
- UNODC. (2012). Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Alcohol. Informe Mundial sobre las Drogas 2012 (pp. 162). Nueva York: Naciones Unidas.
- van Amsterdam, J., Opperhuizen, A., Koeter, M., & van den Brink, W. (2010). Ranking the harm of alcohol, tobacco and illicit drugs for the individual and the population. *Eur Addict Res*, 16(4), 202-207. doi: 10.1159/000317249
- van der Schoot, M., Licht, R., Horsley, T.M., & Sergeant, J. A. (2005). Effects of stop signal modality, stop signal intensity and tracking method on inhibitory performance as determined by use of the stop signal paradigm. *Scandinavian Journal of Psychology*, 46, 331-341.
- Van Dijk, K., & Drzezga, A. (2014). *The Default Network of the Brain*.
- Van Veen, B. D., van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng*, 44(9), 867-880. doi: 10.1109/10.623056

- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2(4), 229-239. doi: 10.1038/35067550
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci*, 12(11), 418-424. doi: 10.1016/j.tics.2008.07.005
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2009). Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(5), 647-661. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.014
- Verdejo-Garcia, A., & Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, 56 Suppl 1, 48-62. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.035
- Vergara, V. M., Liu, J., Claus, E. D., Hutchison, K., & Calhoun, V. (2016). Alterations of resting state functional network connectivity in the brain of nicotine and alcohol users. *Neuroimage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.012
- Vince, M. A. (1948). The intermittency of control movements and the psychological refractory period. *Br J Psychol Gen Sect*, 38(Pt 3), 149-157.
- Vinson, D., Ponari, M., & Vigliocco, G. (2014). How does emotional content affect lexical processing? *Cogn Emot*, 28(4), 737-746. doi: 10.1080/02699931.2013.851068
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Logan, J., Gatley, S. J., Hitzemann, R., . . . Pappas, N. (1997). Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386(6627), 830-833. doi: 10.1038/386830a0
- Vollstadt-Klein, S., Loeber, S., Richter, A., Kirsch, M., Bach, P., von der Goltz, C., . . . Kiefer, F. (2012). Validating incentive salience with functional magnetic resonance imaging: association between mesolimbic cue reactivity and attentional bias in alcohol-dependent patients. *Addict Biol*, 17(4), 807-816. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00352.x
- Vollstadt-Klein, S., Wichert, S., Rabinstein, J., Buhler, M., Klein, O., Ende, G., . . . Mann, K. (2010). Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction*, 105(10), 1741-1749. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03022.x
- Wang, J., Fan, Y., Dong, Y., Ma, M., Ma, Y., Dong, Y., . . . Cui, C. (2016). Alterations in Brain Structure and Functional Connectivity in Alcohol Dependent Patients and Possible Association with Impulsivity. *PLoS One*, 11(8), e0161956. doi: 10.1371/journal.pone.0161956
- Wang, J., Fan, Y., Dong, Y., Ma, M., Ma, Y., Niu, Y., . . . Cui, C. (2016). Alterations in Brain Structure and Functional Connectivity in Alcohol Dependent Patients and Possible Association with Impulsivity. *PLoS One*, 11(8), e0161956. doi: 10.1371/journal.pone.0161956
- Wang, L., Bastiaansen, M., Yang, Y., & Hagoort, P. (2013). ERP evidence on the interaction between information structure and emotional salience of words. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 13(2), 297-310. doi: 10.3758/s13415-012-0146-2
- Wang, Z., Suh, J., Li, Z., Li, Y., Franklin, T., O'Brien, C., & Childress, A. R. (2015). A hyper-connected but less efficient small-world network in the substance-dependent brain. *Drug Alcohol Depend*, 152, 102-108. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.04.015
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684), 440-442. doi: 10.1038/30918
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale- Third Edition*. San Antonio, Texas.
- Welch, K. A., Carson, A., & Lawrie, S. M. (2013). Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: systematic review of imaging studies. *Alcohol Alcohol*, 48(4), 433-444. doi: 10.1093/alcalc/agt037
- WHO. (2014). *Global status report on alcohol and health*. Luxembourg: WHO Press Retrieved from http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/.
- Wiers, C. E., Gawron, C. K., Gropper, S., Spengler, S., Stuke, H., Lindenmeyer, J., . . . Bermpohl, F. (2015). Decreased gray matter volume in inferior frontal gyrus is related to stop-signal task performance in alcohol-dependent patients. *Psychiatry Res*, 233(2), 125-130. doi: 10.1016/j.psychresns.2015.05.006

- Wikler, A. (1948). Recent progress in research on the neuropsychological basis of morphine addiction. *Journal of Psychiatry*, 105, 329-338.
- Wilcox, C. E., Dekonenko, C. J., Mayer, A. R., Bogenschutz, M. P., & Turner, J. A. (2014). Cognitive control in alcohol use disorder: deficits and clinical relevance. *Rev Neurosci*, 25(1), 1-24. doi: 10.1515/revneuro-2013-0054
- Wilson, B. A., Alderman, N., Burgess, P. W., Emslie, H., & Evans, J. J. (1996). *BADS. Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. London, U.K.: Pearson Assessment
- Winterer, G., Enoch, M. A., White, K. V., Saylan, M., Coppola, R., & Goldman, D. (2003). EEG phenotype in alcoholism: increased coherence in the depressive subtype. *Acta Psychiatr Scand*, 108(1), 51-60.
- Winward, J. L., Hanson, K. L., Bekman, N. M., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2014). Adolescent heavy episodic drinking: neurocognitive functioning during early abstinence. *J Int Neuropsychol Soc*, 20(2), 218-229. doi: 10.1017/S1355617713001410
- Wlotko, E. W., & Federmeier, K. D. (2013). Two sides of meaning: the scalp-recorded n400 reflects distinct contributions from the cerebral hemispheres. *Front Psychol*, 4, 181. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00181
- Wrase, J., Makris, N., Braus, D. F., Mann, K., Smolka, M. N., Kennedy, D. N., . . . Heinz, A. (2008). Amygdala volume associated with alcohol abuse relapse and craving. *Am J Psychiatry*, 165(9), 1179-1184. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07121877
- Yao, Z., Yu, D., Wang, L., Zhu, X., Guo, J., & Wang, Z. (2016). Effects of valence and arousal on emotional word processing are modulated by concreteness: Behavioral and ERP evidence from a lexical decision task. *Int J Psychophysiol*. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.07.499
- Yap, M. J., & Seow, C. S. (2014). The influence of emotion on lexical processing: insights from RT distributional analysis. *Psychon Bull Rev*, 21(2), 526-533. doi: 10.3758/s13423-013-0525-x
- Zack, M., Woodford, T. M., Tremblay, A. M., Steinberg, L., Zawertailo, L. A., & Busto, U. E. (2011). Stress and alcohol cues exert conjoint effects on go and stop signal responding in male problem drinkers. *Neuropsychopharmacology*, 36(2), 445-458. doi: 10.1038/npp.2010.177
- Zaehle, T., & Herrmann, C. S. (2011). Neural synchrony and white matter variations in the human brain--relation between evoked gamma frequency and corpus callosum morphology. *Int J Psychophysiol*, 79(1), 49-54. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.06.029
- Zahr, N. M. (2014). Structural and microstructural imaging of the brain in alcohol use disorders. *Handb Clin Neurol*, 125, 275-290. doi: 10.1016/b978-0-444-62619-6.00017-3
- Zhu, J., Zhao, W., Zhang, C., Wang, H., Cheng, W., Li, Z., . . . Yu, Y. (2018). Disrupted topological organization of the motor execution network in alcohol dependence. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 280, 1-8. doi: 10.1016/j.pscychresns.2018.08.006
- Zhu, X., Dutta, N., Helton, S. G., Schwandt, M., Yan, J., Hodgkinson, C. A., . . . Lohoff, F. W. (2015). Resting-state functional connectivity and presynaptic monoamine signaling in Alcohol Dependence. *Hum Brain Mapp*, 36(12), 4808-4818. doi: 10.1002/hbm.22951

